

ミヤマキケマンおよびムラサキケマンの塩基成分に関する研究

著者	本多 利雄
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	104
URL	http://hdl.handle.net/10097/46003

ミヤマキケマンおよびムラサキ
ケマンの塩基成分に関する研究

本 多 利 雄

目 次

結 論	1
第1章 <i>Corydalis</i> 属植物における塩基成分の抽出, 単離および構造決定	
第1節 <i>Corydalis pallida</i> (THUNB.) PERS. var. <i>tenuis</i> YATABE の塩基成分	12
第2節 <i>Corydalis incisa</i> (THUNB.) PERS. の塩基成分	16
第2章 Protoberberine alkaloid の全合成	
第1節 (±)-Kikemanine および (±)-Schefferine の全合成	18
第2節 Capauridine [(±)-Capaurine] の全合成	22
第3節 Capaurimine の構造決定および全合成	25
第3章 X線結晶解析	
第1節 Corynoline <i>p</i> -bromobenzoate の結晶構造	32
第2節 Capaurimine mono- <i>p</i> -bromobenzoate の結晶構造	36
結 論	41
謝 辞	41
第4章 実験の部	
第1節 第1章第1節の実験	42
第2節 第1章第2節の実験	45
第3節 第2章第1節の実験	47
第4節 第2章第2節の実験	53
第5節 第2章第3節の実験	56
引用文献	62

ケシ科植物 (Papaveraceae) はモルヒネに代表される isoquinoline alkaloid の含有植物として古くから知られ、その成分研究がなされる以前より民間薬として広く人々に用いられていた。たとえばアヘン末は鎮痛薬および止瀉薬として、また、延胡索は鎮痙薬および鎮痛薬として著名であった。19 世紀になりこれら植物中の生理活性物質の究明に関する研究が活発に行なわれるようになり、さらに最近では物理的手段の発展にともない単離、構造決定などの操作がきわめて容易に行なわれるようになった。たとえば構造決定は X 線解析を用いることにより絶対配位を含む三次元的考察までもが可能になり、このことは生理活性物質における構造活性相関のみならず、さらにはその活性部位における作用様式の解明にまでも研究を押し進めていくことができ得るという期待を抱かせるものである。このように経験的に医薬品として用いられてきた植物中の成分、および biogenesis、さらには合成法、そして究極的にはそれらの活性に関する知識をも化学的に知ることができれば新しい医薬品の発展的開発がなされると期待し、その成分中とくに alkaloid についての研究を行なった。まずこのような背景をもとにして東北地方に産生するケシ科植物であるミヤマキケマン、ムラサキケマンの 2 種の植物につきその成分研究を行なった。これらの植物は双方ともに *Corydalis* 属に属し、この属の alkaloid としては protoberberine alkaloid をはじめとしてその biogenetic equivalent である benzophenanthridine alkaloid あるいは aporphine alkaloid などが知られている。また近年、産地、生育期の変化にともないその成分が著しく変動するという事実より chemotaxonomy の面からも興味の対象となっている植物である。主 alkaloid である protoberberine は古く Robinson¹⁾ によりその biogenesis が検討されて以来、Spencer ら²⁾、Barton ら³⁾、さらには Battersby ら⁴⁾ によって chart 1 に示すごとくその経路の確立がなされた。

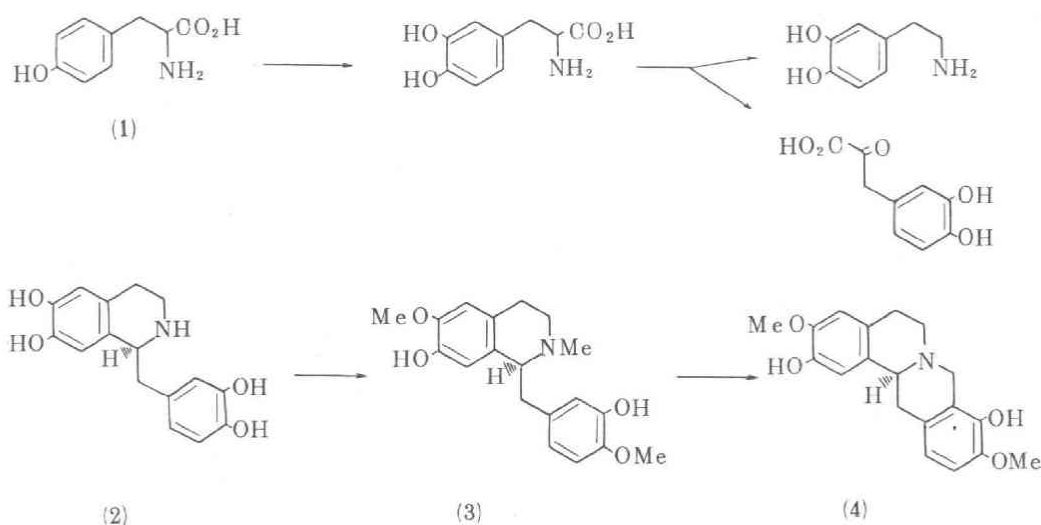


chart 1

すなわち tyrosine (1), あるいはその biogenetic equivalent から(−) norlaudanosoline (2) が生成し、次いで(+) reticuline (3) に変化後、閉環して scoulerine (4) となる経路である。protoberberine alkaloid は一般に 1-benzylisoquinoline 誘導体とホルムアルデヒドとの Mannich 反応によって合成されるが分子内 Mannich 反応による閉環において、閉環位は水酸基のオルト、パラ位に優先的に起こり、水酸基がアルキル化されている場合は一方的にパラ位に閉環がおこることが知られている。亀谷ら⁵⁾は通常閉環位を臭素で保護した 1-(2-bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-6-methoxyisoquinoline (5) を原料としてホルマリンによる Mannich 反応を行ない、得られた Mannich base を水素化アルミニウムリチウムで脱臭素化して(+) scoulerine (4) を好収率で合成している。また(+) nandinine⁶⁾、および(+) canadine⁶⁾も同様な方法によって全合成されている。

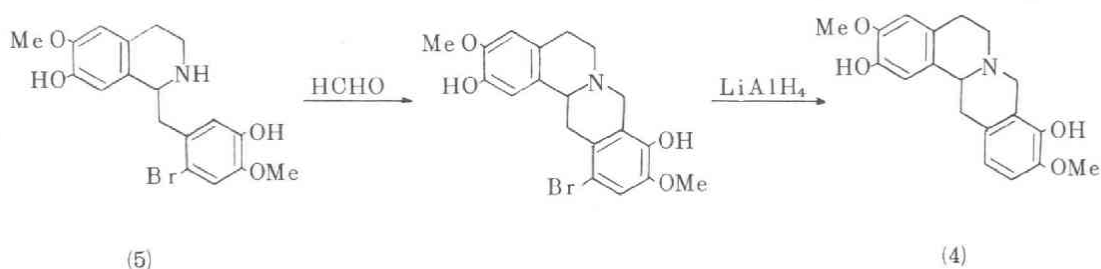


chart 2

一方、Späth および Kuruta⁷⁾は酸素置換基をすべてフェノール性水酸基とした norlaudanosoline (2) について Mannich 反応を行ない、オルト位およびパラ位に閉環した 2 種の Mannich base を得、それぞれをジアゾメタンと処理して tetrahydropalmatine (6) と norcoralydine (7) を得たと報告している。

同様に Battersby ら⁸⁾も norreticuline (8) を physiological condition で Mannich 反応に付し、scoulerine (4) および coreximine (9) を同時に合成している。

このように berberine bridge 形成における閉環位のオルト位の置換基は水酸基の場合が電子

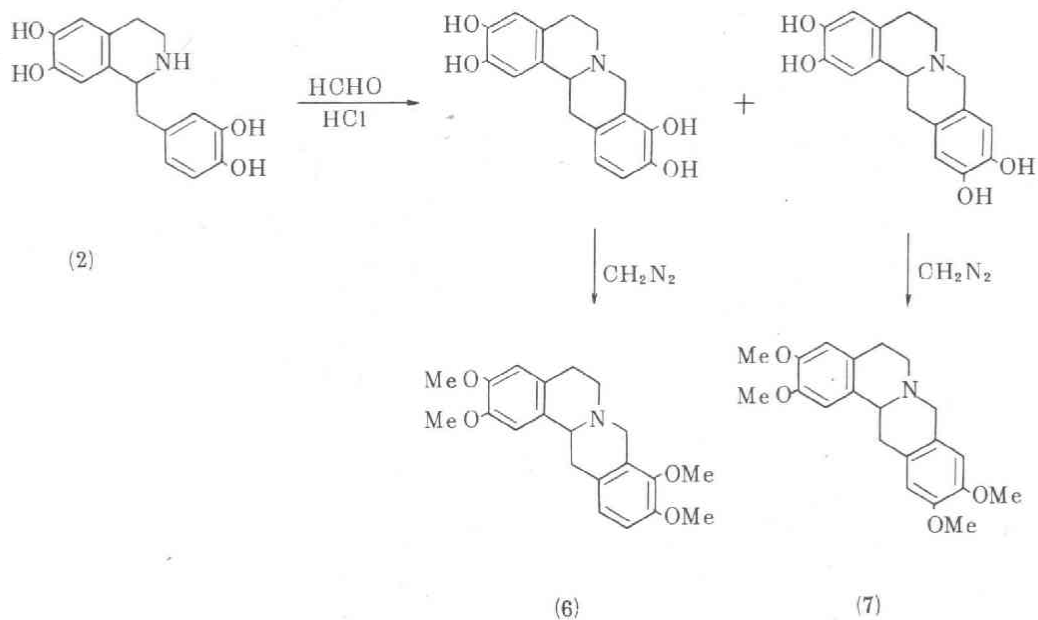


chart 3

的、立体的に有利と考えられ、事実 Späth ら^{a)}は通常の閉環位を臭素で保護した 2'-bromonor-laudanosine (10) の Mannich 反応の際、脱臭素化してその位置に閉環が起こった norcoralydine(7)

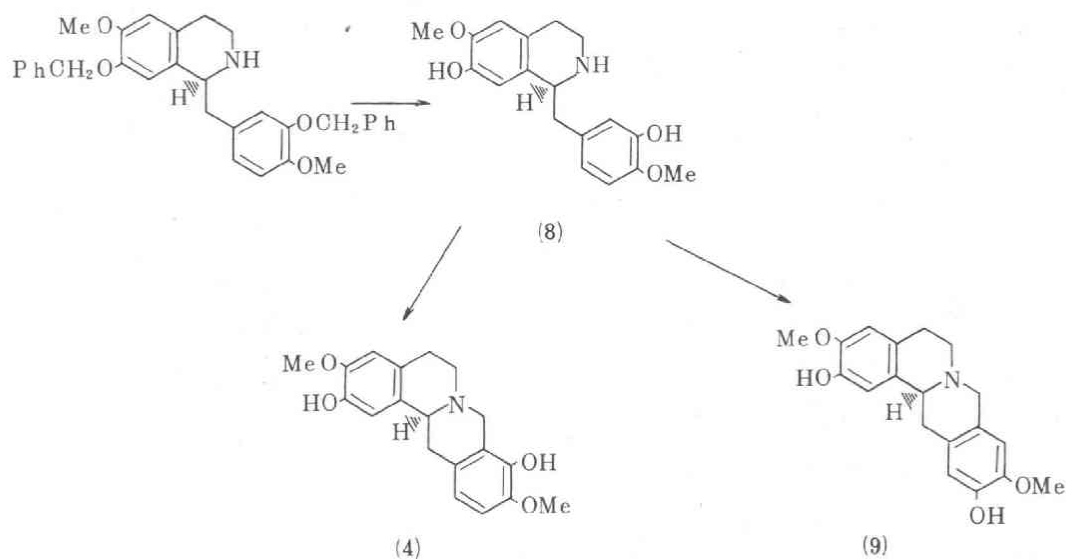
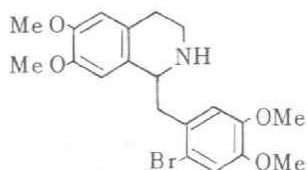
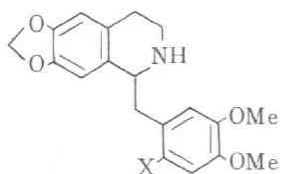


chart 4

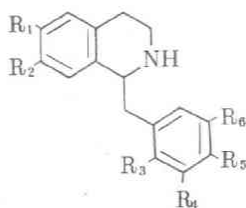
のみを得ており, Hawarth および Perkin ら¹⁰⁾も類似化合物(11)についての検討を行なったが不成功に終わっている。また亀谷ら¹¹⁾は通常の開環位を臭素またはベンジルオキシ基で保護した1-benzylisoquinoline 誘導体(12)を酢酸, ホルマリンでMannich 反応に付したところ, protoberberine は得られず *N*-methyl 体を得たと報告している。



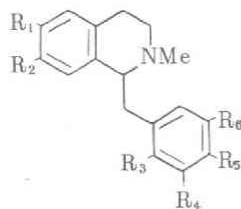
(10)



(11) X=Br or NO₂



(12)

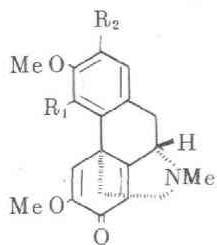


a) $R_1+R_2=\text{OCH}_2\text{O}$, $R_3=\text{Br}$, $R_4=\text{H}$, $R_5=R_6=\text{OMe}$

d) $R_1=\text{OMe}$, $R_2=R_3=\text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_4=\text{H}$, $R_5+R_6=\text{OCH}_2\text{O}$

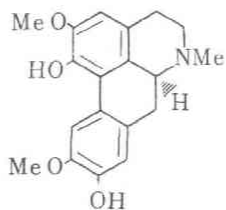
chart 5

著者はミヤマキケマン *Corydalis pallida* var. *tenuis* の塩基成分を検討中, morphinan-dienone alkaloid である pallidine (13), sinoacutine (14), aporphine alkaloid である(+)isoboldine (15), さらに protopine (16) などとともに, capaurine (17), capaurimine (18), kikemanine (19), tetrahydropalmatine (6), 等の protoberberine alkaloid を単離し, その構造決定とともに合成を検討した。

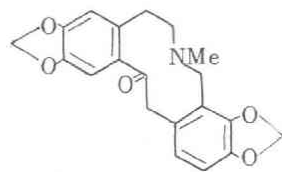


(13) $R_1 = H, R_2 = OH$

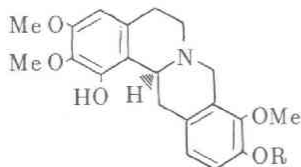
(14) $R_1 = OH, R_2 = H$



(15)

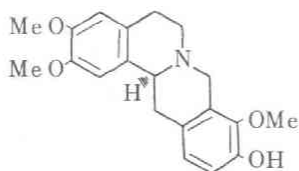


(16)



(17) $R = Me$

(18) $R = H$

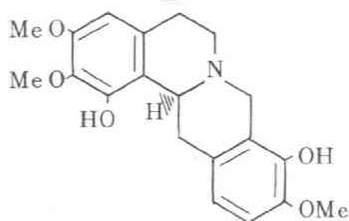


(19)

capaurine (17)はManske により *Corydalis pallida*¹²⁾, *Corydalis aurea*¹³⁾, *Corydalis micrantha*¹⁴⁾, *Corydalis montana*¹⁵⁾から光学活性体, またはラセミ体として単離され, 構造式は酸化分解反応等より (17)式が提出されている。ラセミ体はまた capauridine ともいわれており, さきのMannich 反応の条件によりその全合成に成功した。すなわち通常の開環位を臭素で保護し, 開環位のオルト位を水酸基にした1-benzylisoquinoline 誘導体を原料に用い酢酸中, ホルマリンと処理する方法である。なお capaurineについては亀谷ら¹⁶⁾によりその臭化水素酸塩のX線解析が行なわれており, Manske らの提出した構造式の正しいことを証明するとともにその

絶対配位をも決定している。

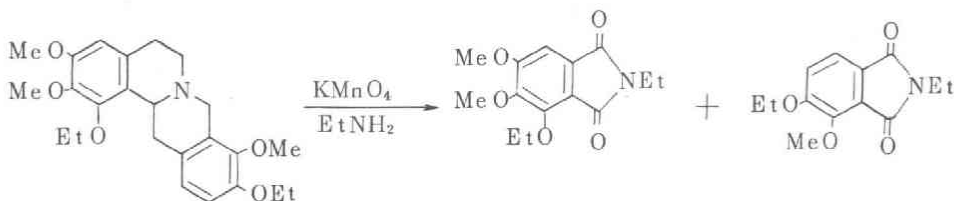
capaurimine (18) も Manske¹⁵⁾により数種の *Corydalis* 属から単離された protoberberine



(20)

ne alkaloid であり酸化分解反応等よりその平面構造式は(20)式が提出されていた。一方、亀谷らは¹⁷⁾本構造式を有する化合物を合成し直接天然物と比較したところ一致しないことを認めている。capaurimine の *O*, *O*-dimethyl 体は *O*-methyl-capaurine と一致し、その Mass, NMR スペクトルおよび重水素化実験等により著者は capaurimine に対して (18) 式を推定

した。さらにそれは *O*, *O*-diethyl 体 (21) の過マンガン酸カリウムによる酸化によって支持することができた。すなわちジアゼタンと処理した後、過マンガン酸カリウムにて酸化反応を行なうと2種のフタルイミド誘導体 (22) と (23) が得られ、これらの物理的諸データより (18) 式の正しいことが明らかとなったが、さらにフタルイミド (23) を別途合成することにより確認した。



(21)

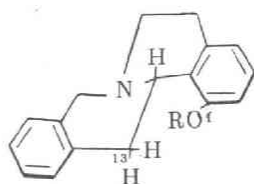
(22)

(23)

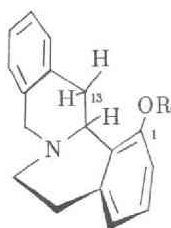
chart 6

capaurimine の構造はこのようにして (18) 式であることを証明したが、次にその全合成と X 線解析を試みた。capaurimine は 9 位にメトキシ基、10 位に水酸基を有しており、このような置換様式を有する protoberberine alkaloid はきわめて希で、他には後述する kikemanine などがある。今回、これら置換様式を有する protoberberine の Mannich 反応による合成を検討しその一般合成法を開拓するとともに capaurimine を合成し (18) 式の正しいことを合成的に証明した。ところで capaurimine は先に亀谷らにより X 線解析がなされている capaurine およびその isomer

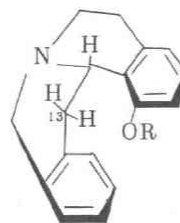
と置換様式が類似しており、capaurine およびその isomer の B/C ring juncture は結晶状態では *cis*-conformation をとっている。quinolizidine は両環が chair form をとっているとすれば、1 個の *trans* 体 (A) と 2 個の *cis* 体 (B, C) が考えられ capaurine およびその isomer は *cis* 体の一方の型 B をとっている。もしこれらの分子が他の型をとるとすれば 1 位の酸素



(A)



(B)

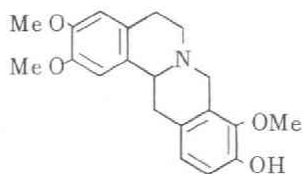


(C)

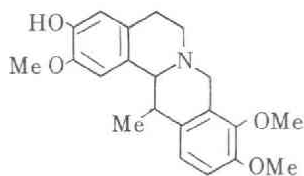
原子と 13 位の酸素原子間の距離はファンデルワールス半径内となり、この interaction によって *cis* 体 B が最も安定となったものと考えられる。capaurimine についても mono-*p*-bromobenzoate について X 線解析を行なったところやはり B/C ring juncture は *cis*-conformation をとっていることがわかった。また capaurimine 自身の CHCl_3 溶液における IR スペクトルにおいて $2850-2700\text{cm}^{-1}$ に Bohlmann band 様の小吸収帯が見られる。これを *trans* 型をとる protoberberine alkaloid と比較するとその吸収は非常に弱く、さらに *O*, *O*-dimethyl 体においてはほとんど認められない程である。このことはすなわち溶液中においても *cis*-*trans* の平衡が capaurimine の場合には *cis* に傾むき、その割合の多いことを示しているものである。

なお Shamma ら¹⁸⁾も methiodide 生成速度比から、capaurimine が *cis*-quinolizidine を有することを推定しており、最近、高尾らも IR スペクトルから *cis* 体が安定型であることを推定している。1962 年、今関および田口ら¹⁹⁾は *Corydalis* 属より 2, 3, 9 位にメトオキシ基、10 位に水酸基を有する protoberberine alkaloid (24) を単離し、corydalmine と命名した。それとは別に Cava ら²⁰⁾も *stephania glauca* から同 alkaloid を単離しているが融点等物理的諸性質の明らかな違いが示されている。また最近、金子および成戸ら²¹⁾は今関らの単離した corydalmine (24) は C_{13} 位にメチル基を有する protoberberine alkaloid である corybulbine (25) に一致することを報告している。

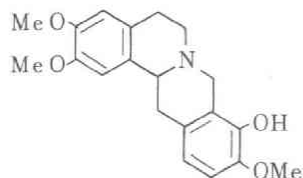
今回、ミヤマキケマンより著者はいわゆる corydalmine と思われる alkaloid を単離し kike-manine と命名した。kikemanine はジアゾメタンと処理すると (+)-tetrahydropalmatine と一致し、Mass スペクトルより A 環にメトオキシ基 2 個、D 環にメトオキシ基、水酸基それぞれ 1 個ずつを有している。このことより kikemanine はいわゆる corydalmine か palmatrubine (26) と考えられる。そこでさきに述べた Mannich 反応の閉環条件より、容易に合成しうると考え



(24)



(25)

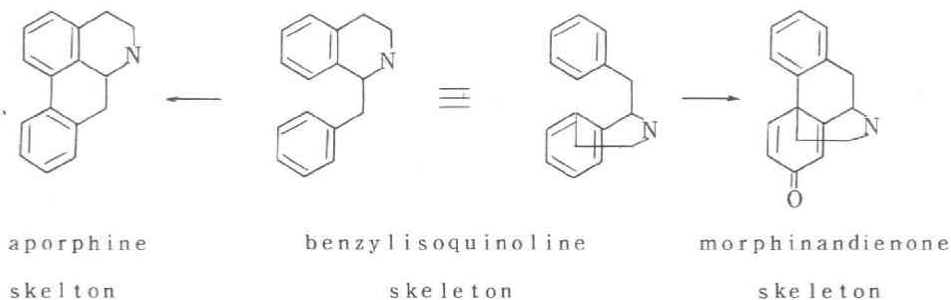


(26)

られる palmatrubine を合成し天然 kikemanine と直接比較したが一致しなかった。このため、kikemanine に対してはいわゆる corydalmine の構造式が推定できるが、さらに合成によりその構造を決定した。この合成法は第2章に詳述する。

なお、palmatrubine も最近天然界より単離され schefferine と命名されている。

ミヤマキケマンからは先に述べたように、さらに(+)isoboldine (15), pallidine (13), および sinoacutine (14) 等を単離した。これらの alkaloid は植物体内で phenol oxidation により生合成されることが推定されている。



すなわち(+)reticuline (27) が *ortho-para* coupling をうけると sinoacutine (14) となり、一方 *para-para* coupling をうけると pallidine (13) となる。pallidine はメチレンジオキシ化して amurine (28) へ、さらには transmethylation により flavinantine (29) への precursor と考えられていたが、天然界よりの単離の報告はなく、今回の pallidine の単離は chart 7 に示すルートの正しいことを直接証明したものである。

なお morphinandienone alkaloid が *Corydalis* 属より単離されたのは今回が最初である。

また、ミヤマキケマンの非フェノール性塩基部より(+)tetrahydropalmatine, protopine

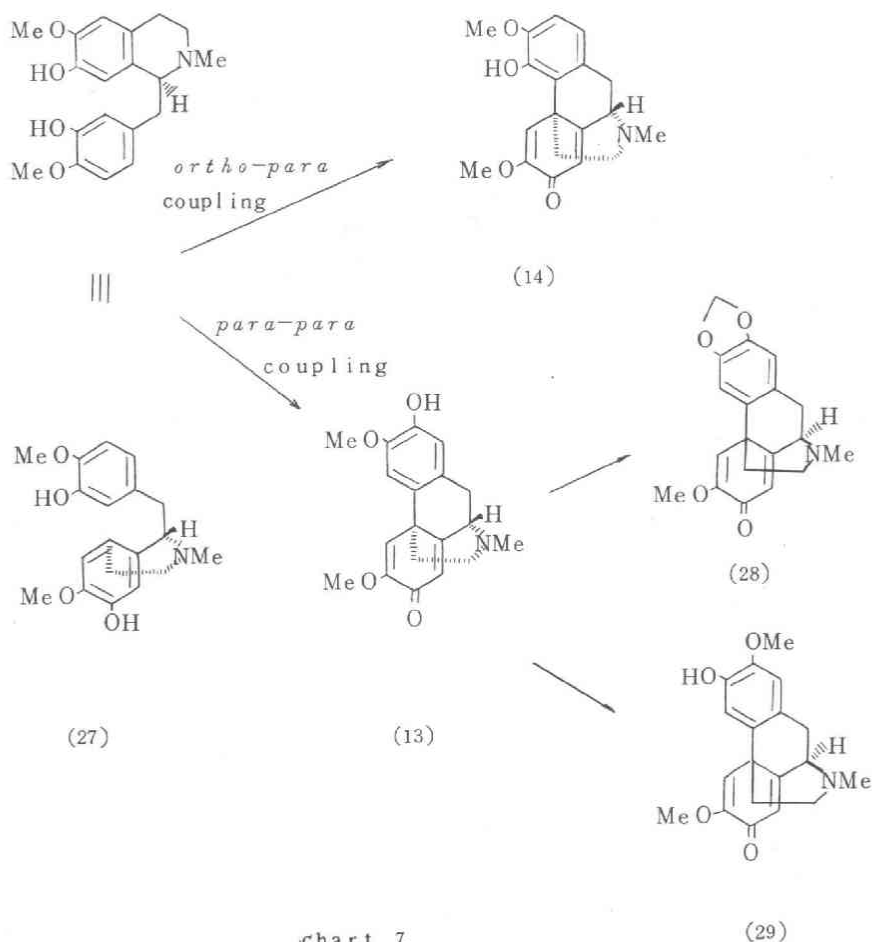
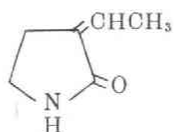


chart 7.

とともに新 alkaloid である corydactamine (30) を単離し、種々のスペクトルデータよりその構造を (30) 式のように決定した。これは、さらに亀谷ら²²⁾により全合成がなされ構造の正しいことが証明された。次に、同属植物ムラサキケマン *Corydalis incisa* についてミヤマキケマン同様、常法に従い塩基成分



(30)

の検討を行なった。ムラサキケマンについてはManskeら²³⁾、谷ら²⁴⁾の報告があり産地、生育期の違いでその成分が著しく変動するという興味深い結果が報告されている。ムラサキケマンの主 alkaloid である benzophenanthridine

alkaloid の biogenesis についてはBruchhausenら²⁵⁾により stylopin (31) から cheilidone (32) への変換ルートが報告されており、またBattersbyら²⁶⁾はラベル化合物の使用によって scoulerine が precursor であると報告している。

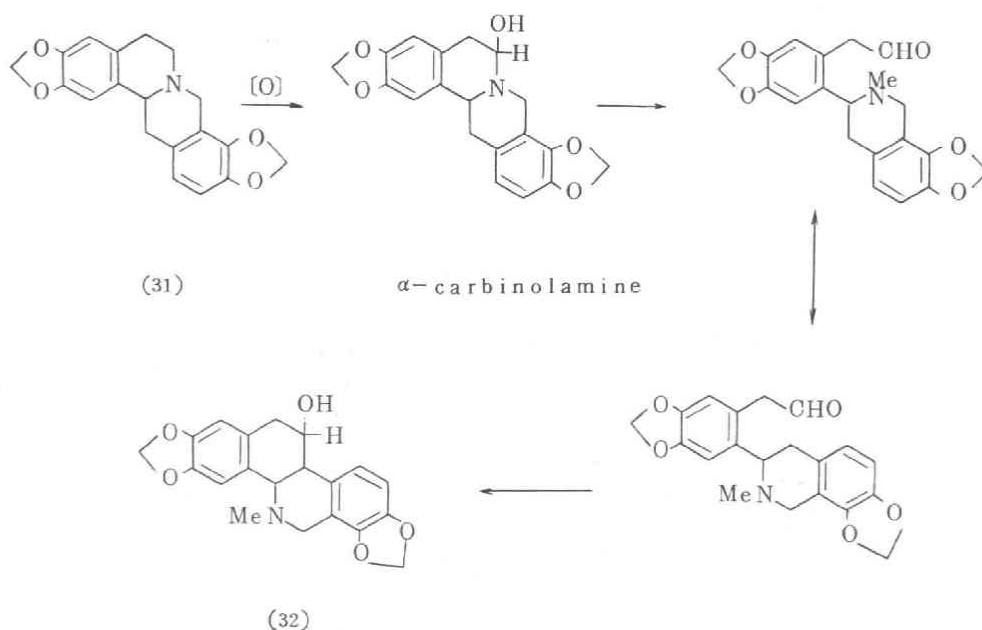


chart 8

最近, 西岡ら²⁷⁾は栄養期(1~3月)に採取した九州産のムラサキケマンより(-)-scoulerine,

(+)-reticuline などとともに化合物(33)を単

離したと報告している。化合物(33)の単離は, ch-

art 8 に示すごとく, protoberberine 型塩

基から benzophenanthridine 型塩基への変換

ルートにおける重要中間体と考えられ, そのルー

トの正しいことを示唆するものと考えられる。すな

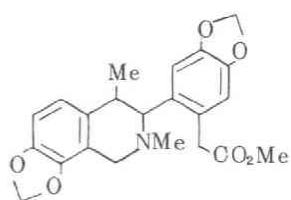
わち protoberberine の 6-7 位で切断がお

こり 6-13 位間で再閉環がおこり benzophen-

anthridine となるルートである。

著者の場合には非フェノール性塩基部より protoberberine alkaloid は得られず benzophe-

nanthridine alkaloid である corynoline(34), isocorynoline(34), corynoloxine



(33)

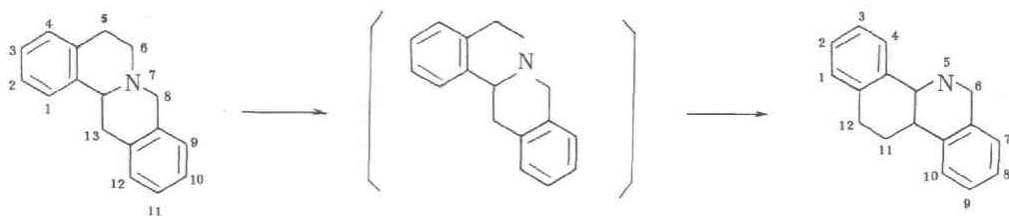
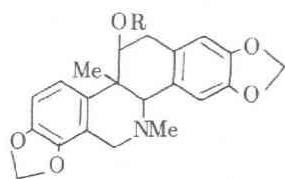


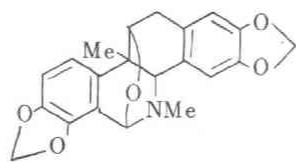
chart 9

(35), *O*-acetylcorynoline (36), protopine alkaloid である protopine(16), corycavine(37) が得られ, さらにフェノール性塩基部よりさきのミヤマキケマンの場合同様morphinandienone alkaloid である pallidine(13), sinoacutine(14) を単離した。このように日本産ムラサキケマンにおいても産地によりその成分が著しく異なり morphinandienone alkaloid が東北地方産においてのみ単離されたのは非常に興味深い。

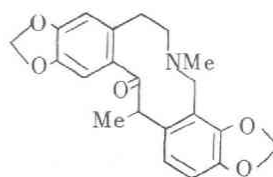


(34) R=H

(36) R=Ac



(35)



(37)

benzophenanthridine alkaloid に関しては酸化分解反応および物理的諸データより構造の推定がなされているだけである。そこで今回その代表的 alkaloid である corynoline について構造決定をするため, および先にX線解析が行なわれている protoberberine との相関関係を検討するため *p*-bromobenzoate を使用し結晶構造の解析を行なった。その結果, corynoline の (34) 式の正しいことを確認し, さらに B/C ring juncture は *cis*-conformation をとっていることが明らかとなった。なお第3章第2部に詳細を述べる。

第1章 *Corydalis* 属植物における塩基成分の抽出，単離および構造決定

第1節 *Corydalis pallida* (THUNB.) PERS. var. *tenuis* YATABEの塩基成分

ミヤマキケマン *corydalis pallida* var. *tenuis* は近畿以東の本州の山中の陽地にみられる二年生草本であり，葉は葉柄をもちやゝ白っぽい緑色で紫褐色をおび，再羽状に裂け，最終裂片は卵形で各々がさらに1～2回深裂し各々線状長楕円形となっている。四月頃各枝の先に少数の黄色いや

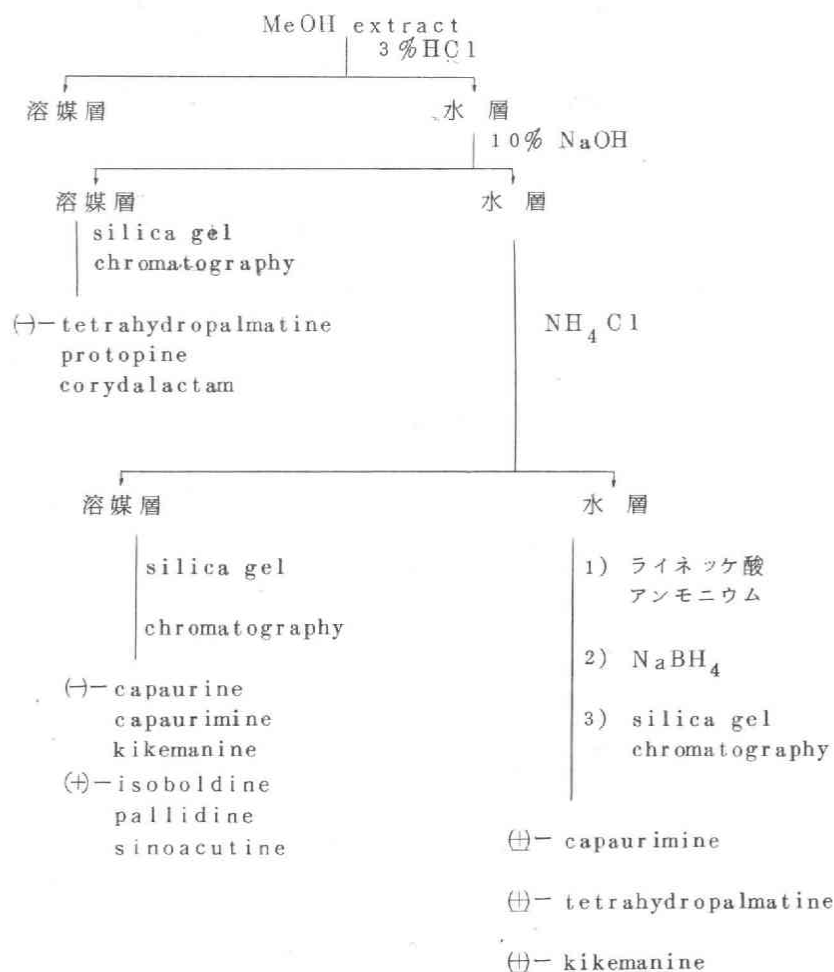
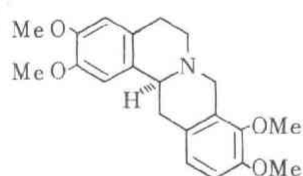


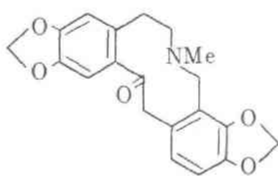
chart 10

大形の花をもった総状花序をつける。ミヤマキケマンの母種 *Corydalis pallida* の alkaloid については Manske による報告があり capaurimine をはじめとして数種の alkaloid が単離されているがミヤマキケマンの成分についてはいまだ報告がない。そこで著者はその成分を検索すべく5月の初旬の開花期に仙台近郊でミヤマキケマンを採取し、chart 10 に示すごとく常法に従ってフェノール性塩基と非フェノール性塩基に分離した。それぞれは silica gel カラムクロマトグラフィー、alumina カラムクロマトグラフィーを繰り返すことにより分離、精製した。

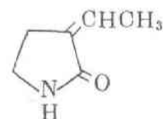
非フェノール性塩基部より(+)tetrahydropalmatine (7)²⁹⁾, protopine (16)³⁰⁾, corydalactam (30)を得、そのうち前二者は文献記載の融点等物理的諸性質の一致によりその構造を決定した。



(7)



(16)

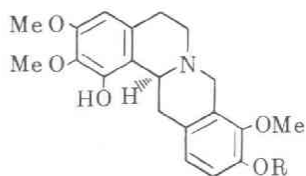


(30)

corydalactam は新 alkaloid であり NMR, IR, Mass スペクトルおよび元素分析値からその構造が推定され文献記載³¹⁾の諸性質と一致することより決定した。なお最近亀谷ら²²⁾はその簡易合成法を確立した。

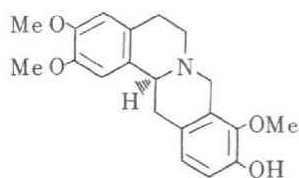
一方、フェノール性塩基部の alkaloid として protoberberine alkaloid である capaurine (17), capaurimine (18), kikemanine (19), aporphine alkaloid である (+)-isoboldine (15), morphinandienone alkaloid である pallidine (13), sinoacutine (14)を得た。

capaurine および capaurimine は Manske 教授より恵与された標品との直接比較によりその構造を決定した。kikemanine は IR, UV および NMR スペクトルより protoberberine alkaloid であると考えられ、ジアゾメタンで処理すると tetrahydropalmatine に一致する化合物が得られることより酸素置換基を 2, 3, 9, 10 位に有することが明らかとなった。さらに Mass スペクトルにおいて protoberberine alkaloid に特徴的な, retro-Diels-Alder 開裂に基づくピークが chart 11 に示すように m/e 192, 190, 150, 135 に顕著に見られることより A 環に2個のメトキシ基、D 環にメトキシ基と水酸基各々1個ずつを有することが確定された。

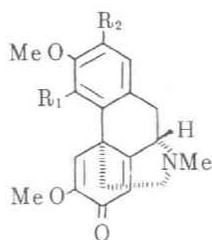


(17) R=Me

(18) R=H

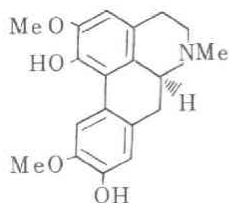


(19)



(13) R₁=H, R₂=OH

(14) R₁=OH, R₂=H



(15)

以上の事実により kikemanine に対しては palmatrubine(26) かあるいは corydalmine(24) が考えられるが融点等文献記載の諸性質が双方とも異なっているため両者の合成を試みた。緒論で述べたごとく比較的容易と考えられる palmatrubine(schefferine) を合成し kikemanine と直接比較したところ一致せず、このことより kikemanine に対してはいわゆる corydalmine の構造式を考えた。なおこれは後述の合成により証明された。また palmatrubine も最近天然界より単離され schefferine と命名されている。kikemanine および schefferine の合成は第2章に詳述する。

(+) - isoboldine はUVスペクトルより aporphine alkaloid と考えられ文献記載³⁰⁾の諸性質と一致し、また標品³²⁾との直接比較よりその構造を決定した。

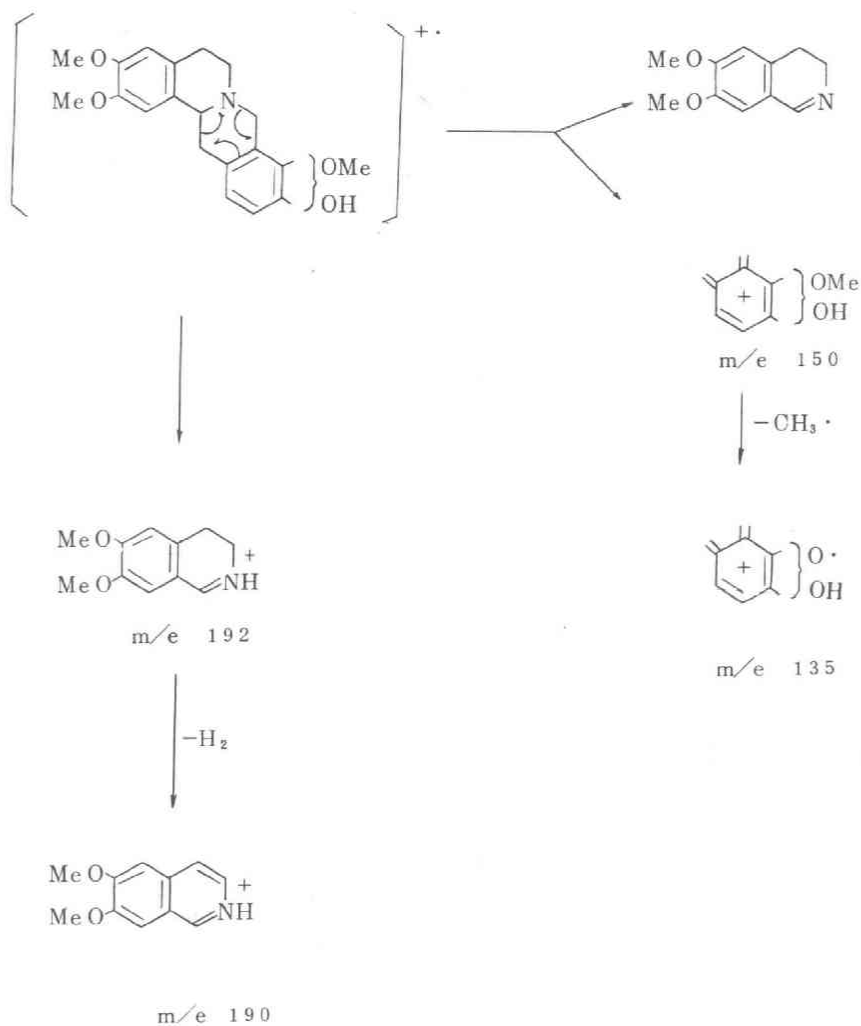
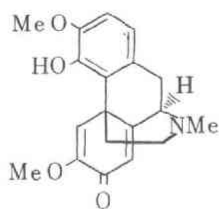


chart 11

morphinandienone alkaloid は salutaridine(38), amurine(28), flavinantine (29) をはじめとして種々天然界より単離され, salutaridine は morphine への生合成中間体として重要な位置を占め, Barton, Cohen および Battersby ら³³⁾によりその biogenetic route も確立されている。sinoacutine(14) は salutaridine の antipode であり (+)



(38)

reticuline の *ortho*-*para* coupling により生成したものと考えられる。また(+)reticuline が *para*-*para* coupling をうけると pallidine が生成する。pallidine は *O*-acetyl 体で結晶化させ、すでに合成されていた標品³²⁾と比較同定した。ミヤマキケマンより単離した alkaloid はすべて S 系列に属しているのも興味深い。

四級塩についても常法に従いライネッカートとし精製したのち、塩化物に変換し、水素化ホウ素ナトリウムにて還元し silica gel カラムクロマトグラフィーに付したところ、(+)tetrahydropalmatine, (±)kikemanine および(±)capaurimine を得た。これらの旋光度はいずれも 0 であり、文献記載の諸性質と一致した。植物体内では dehydro 体として存在しているものと考えられる。

第 2 節 *Corydalis incisa* (THUNB.) PERS. の塩基成分³⁴⁾

ムラサキケマン *Corydalis incisa* は各地山ろく地帯や路ばた、畑地の近くなどに生育する越年生草本である。地下茎は小形で多肉、長楕円形をしていて通常地面に横たわっている。2~3 回羽状にこまかく裂け、裂片は卵状くさび形で深いきれこみがありやわらかい。春の終わりから夏のはじめにかけて、梢がやや分枝して多数の紅紫色の花を総状花序につける有毒植物である。本植物の alkaloid については Manske²³⁾の報告があり、protopine, adlumidine, (−)corypalmine および構造不明の F-62 ($C_{19}H_{19}NO_5$) の 4 種を単離し、主塩基が protopine であることから *Eucorydalis* 属に分類すべきであると主張している。

今回、著者は 5 月の初旬に仙台近郊で開花期のムラサキケマンを採取し morphinandienone alkaloid を目的としてミヤマキケマン同様塩基成分の検索を行なった。メタノールエキスを常法に従いフェノール性と非フェノール性塩基に分離後、それぞれをカラムクロマトグラフィーにて分離、精製すると、フェノール性塩基からはさきのミヤマキケマン同様に pallidine(13), sinoacutine(14) の morphinandienone alkaloid を得、また非フェノール性塩基からは benzo-phenanthridine alkaloid である *O*-acetylcorynoline, corynoline, isocorynoline, corynoxine, protopine alkaloid である protopine, corycavine を得た。これらはいずれも IR, NMR, Mass スペクトルおよび元素分析にてその構造を決定し、さらに文献記載の諸性質や標品との直接比較により同定した。ムラサキケマンについては谷および高尾ら²⁴⁾さらには西岡ら²⁷⁾によってもその成分が検討されているが morphinandienone alkaloid を単

離した例はこれまで報告されていなかった。このようにManske らによって報告されたカナダ産のムラサキケマンはもちろん、日本産の同植物についても地域によって成分が著しく変動するのは非常に興味深い。

第2章 Protoberberine alkaloid の全合成

第1節 (卅)-Kikemanine³⁵⁾および(卅)-Schefferine²⁸⁾の全合成

kikemanine は第1章, 第1節で述べたごとく著者がミヤマキケマンより単離, 構造決定した protoberberine alkaloid で融点 $177-178^{\circ}$, 比旋光度 $-287^{\circ}(\text{CHCl}_3)$, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ の組成式を有している。9位にメトオキシ基, 10位に水酸基を有する protoberberine の合成に関しては Telang および Bradsher ら³⁶⁾の報告があるにすぎず, それによると行程も長く, 収率も良好と言えない。緒論でも述べたごとく Mannich 反応による berberine bridge 形成の際, 閉環位のオルト位は水酸基が有利と考えられる。著者はまず通常の閉環位を臭素で保護しメトオキシ基のオルト位に閉環を起こさせるべく原料を選んだ。すなわち 3,4-dimethoxyphenethylamine(39)と methyl 4-benzyloxy-2-bromo-5-methoxyphenylacetate(40)を溶融しアミド(41)となし, Bischler-Napieralski 反応にて 3,4-dihydroisoquinoline(42)とし, 水素化ホウ素ナトリウムで還元して tetrahydroisoquinoline(43)とした。さらに閉環位のメタ位は電子的にベンジルオキシ基より有利であろうと考えられる水酸基を有する tetrahydroisoquinoline(44)を合成した。

本原料を酢酸中, ホルマリンを用いて Mannich 反応に付したところ期待された Mannich base は得られず, *N*-methyl 体(45)のみが得られた。本 *N*-methyl 体は融点 $157-159^{\circ}$ を有し, NMR スペクトルにおいて 2.55 ppm に *N*-methyl 基に由来するシグナル, さらに IR スペクトルにおいて 2760cm^{-1} に *N*-methyl に基づく吸収が現われ, 原料(44)を水素化ホウ素ナトリウム, ホルマリンにて別途合成した標品と比較同定することによりその構造を確認した。そこで次に閉環位のオルト位に水酸基を導入し Mannich 反応の検討を行なった。まず 3,4-dimethoxyphenethylamine(39)と 4-benzyloxy-3-hydroxyphenylacetic acid(46)を $170-180^{\circ}$ にて3時間溶融しアミド(47)となし, ethoxycarbonyl 化後, 無水ベンゼン中, オキシ塩化リンと処理して, 3,4-dihydroisoquinoline(48)を得た。これを水素化ホウ素ナトリウムで還元すると同時に, ethoxycarbonyl 基をはずし, 原料である tetrahydroisoquinoline(49)を合成した。本原料の塩酸塩をエタノール中ホルマリンと加熱還流するとパラ位にのみ一方的に閉環した Mannich base を得た。本品は数行程をへて norcoralydine(7)へと導くことにより構造決定した。そこで Battersby ら⁸⁾の報告があるように, 室温, pH 6.4 にてメタノール, ホルマリンと16時間放置すると2種の Mannich base が得られ, silica gel カラクロマトグラフィーにてクロロホルムを流出液として分離精製すると第1留分より52%の収率で水酸基のオルト位に閉環した Mannich base(50), 第2留分より31%の収率で水酸基のパラ位に閉環した Mannich ba-

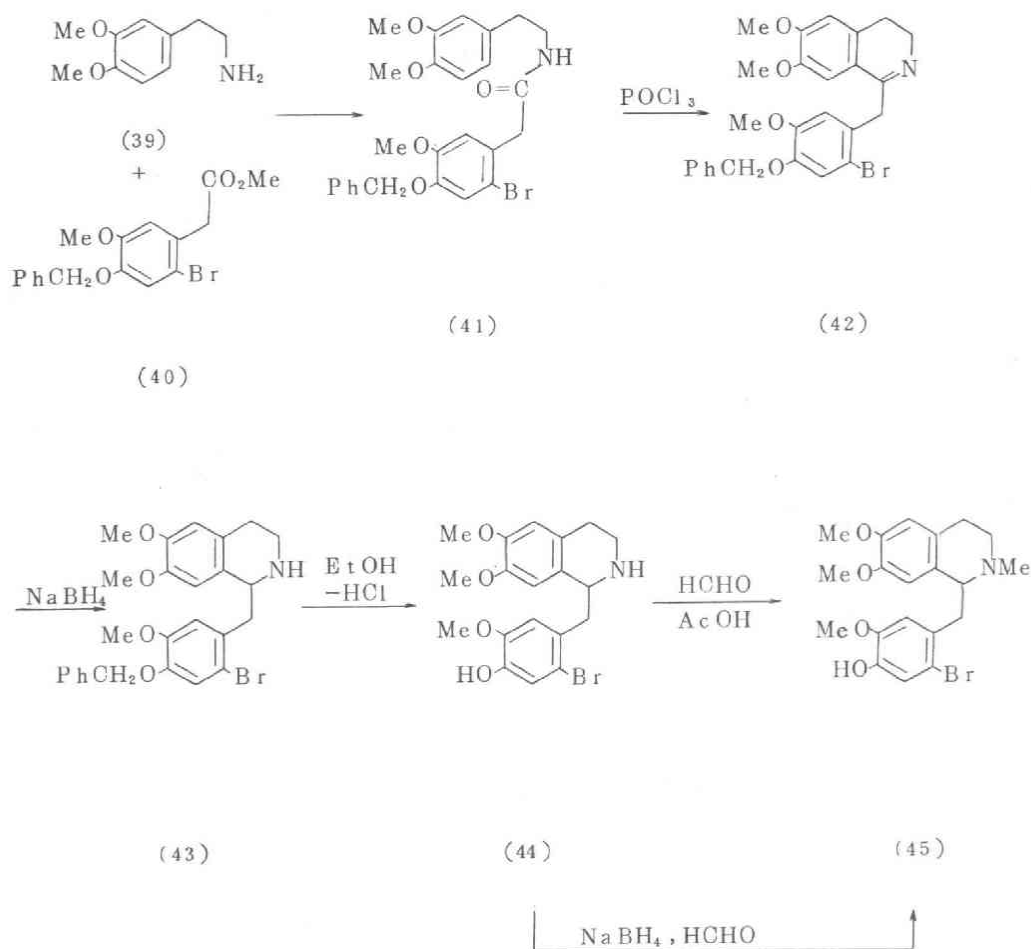
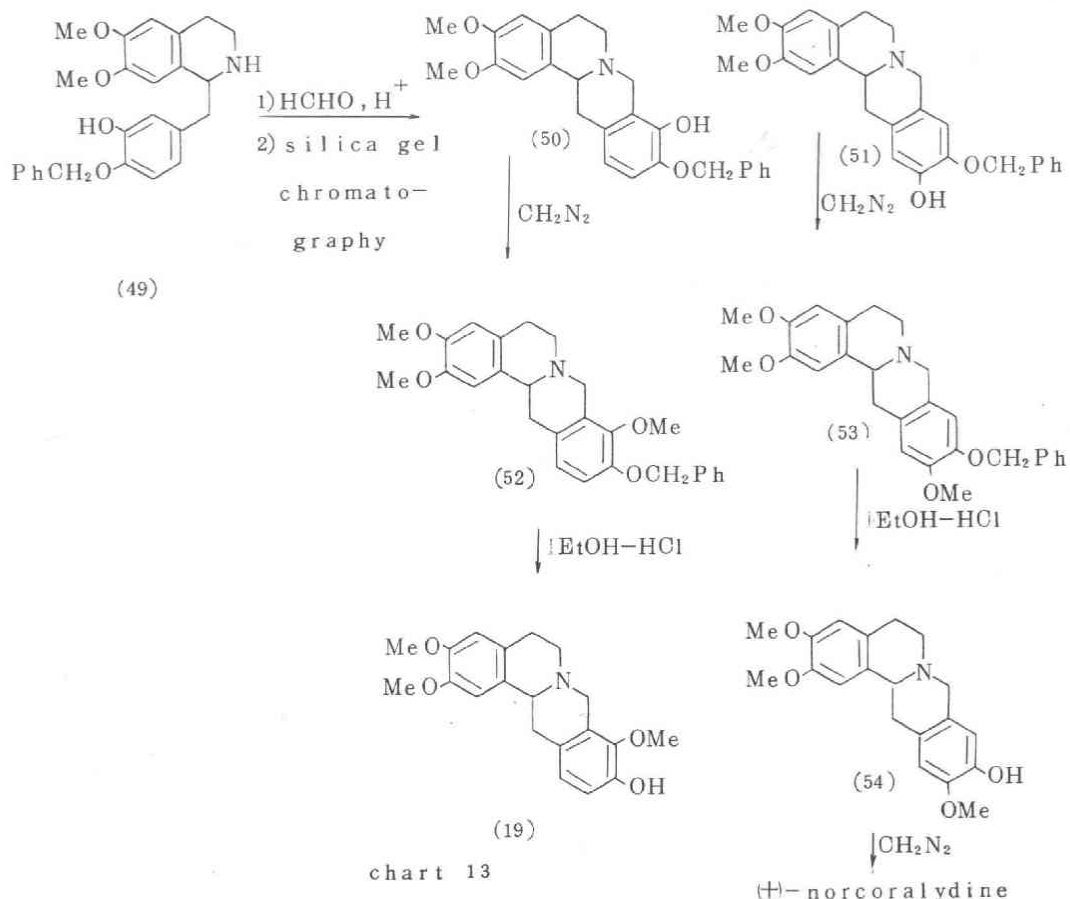
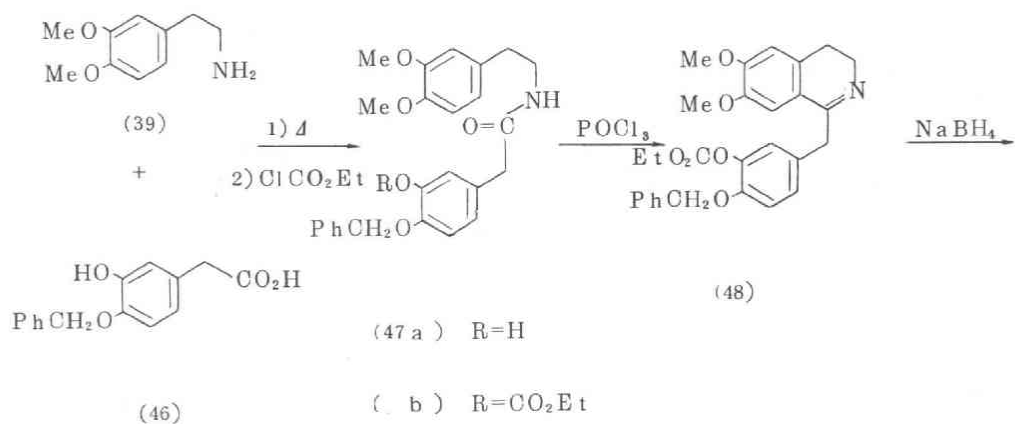


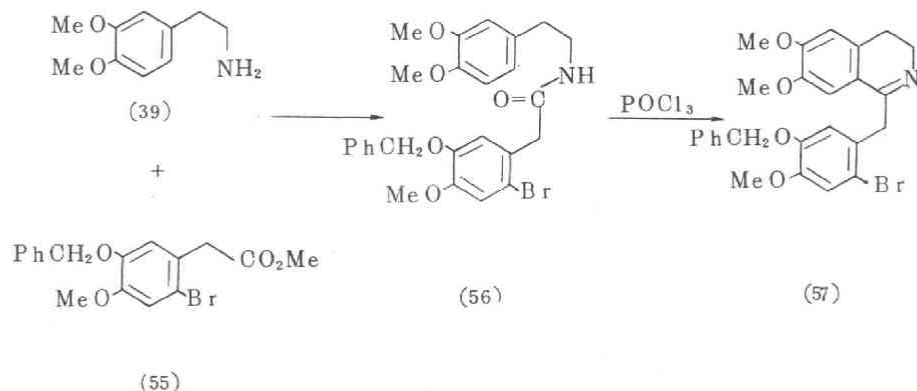
chart 12

se(51)を得た。両者ともIRスペクトルにおいて $2700-2850\text{cm}^{-1}$ にBohlmann bandを示しているが指紋領域においては若干の違いが認められ、NMRスペクトルでもその差が認められた。次いでそれぞれをジアゾメタンでO-methyl化後、エタノール、塩酸にて脱ベンジル化反応を行なうと(+)kikemanine(19)とそのisomer(54)を得た。(+)kikemanineは融点 $185-187^\circ$ を示しIRスペクトルにおいては 3505cm^{-1} に水酸基、 $2720-2800\text{cm}^{-1}$ にBohlmann bandを示す。またNMR



スペクトルにおいて 3.73 ppm に 3H 相当, 3.82 ppm に 6H 相当のメトキシ基に由来するシグナル, 6.60 ppm に 1 H, 6.73 ppm に 3H 相当の aromatic proton のシグナルが現われる。さらに Mass スペクトルも合わせてそれらの機器データは全て天然物と一致した。こゝにおいて kikemanine の全合成に成功するとともにその推定構造式の正しいことを証明した。本反応は 9 位にメトキシ基, 10 位に水酸基を有する protoberberine alkaloid の一般合成法と思われる。なお同時に得られる isomer はさらにジアゾメタンと処理して norcoralydine へと導いた。

schefferine は Gellert ら³⁷⁾により *Schefferomitra subaequalis* (Annonaceae) から単離された protoberberine alkaloid であり緒論で述べたごとく palmatrubine という名ですでに合成されている alkaloid である。今回, kikemanine の構造決定に際して本 alkaloid を Mannich 反応を用いることにより収率よく合成した。まず, amine (39) と ester (55) を 170–180° で溶融しアミド (56) となし, 常法 Bischler-Napieralski 反応に付した後, 水素化ホウ素ナトリウムにて還元して tetrahydroisoquinoline (58), さらにエタノール, 塩酸にて脱ベンジル化後, 得られた phenolic tetrahydroisoquinoline (59) を酢酸, ホルマリンにて Mannich 反応に付し, 期待した Mannich base (60) をほぼ定量的に得た。これを水素化アルミニウムリチウムにて脱臭素化反応を行ない, (±)-schefferine を合成した。本品は融点 147–148° の無色針状晶で IR スペクトルにおいて $2700-2850\text{cm}^{-1}$ に Bohlmann band を有し, また NMR スペクトルにおいて 3.86, 3.88, 3.89 ppm にメトキシ基のシグナルがそれぞれ singlet に, 6.54 ppm に 1 H, 6.72 ppm に 2 H, 6.75 ppm に 1 H 相当の aromatic proton がそれぞれ singlet として現われる。さらにジアゾメタンと処理すると, (±)-tetrahydropalmatine と一致することよりその構造を決定した。



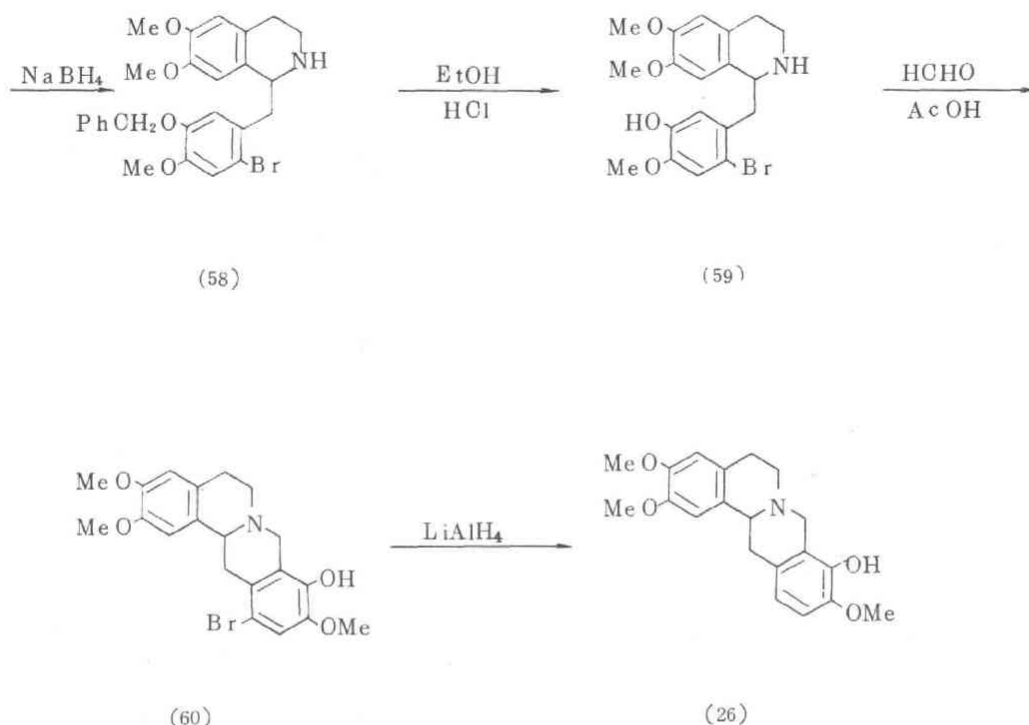
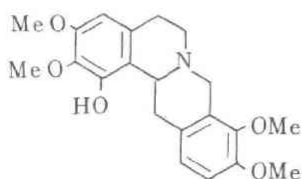


chart 14

第2節 Capauridine [(±)-Capaurine] の全合成³⁸⁾

capaurine はManske により *Corydalis pallida*¹²⁾, *Corydalis aurea*¹³⁾, *Corydalis micrantha*¹⁴⁾ および *Corydalis montana*¹⁵⁾ から単離された protoberberine alkaloid で酸化分解反応等より (17) 式が提出されている²⁹⁾。capaurine は光学活性体およびラセミ体として存在し、ラセミ体はまた capauridine



(17)

とも呼ばれる。しかしながらこれまで capaurine の全合成の報告はなく Govindachari ら⁴⁰⁾が chart 15 に示すようなルートで O-methylcapauridine を合成しているだけであ

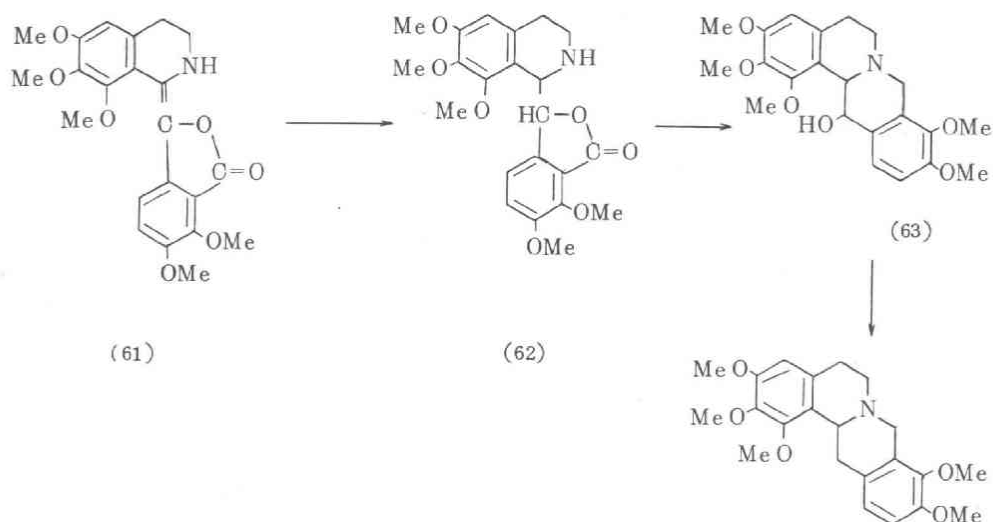


chart 15

る。

そこで今回、Mannich 反応を用いて capauridine の全合成を検討した。3-benzyloxy-4,5-dimethoxyphenethylamine (64) と 2-bromo-5-ethoxycarbonyloxy-4-methoxyphenyl acetyl chloride (65) を Schotten-Baumann 反応によりアミド (66) とし、オキシ塩化リンにて 3,4-dihydroisoquinoline (67) とした後、水素化ホウ素ナトリウム還元に付し、同時にエトキシカルボニル基をはずして原料である 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (68) を合成した。一般に 6,7,8 位に置換基を有する三置換 isoquinoline を Bischler-Napieralski 反応で合成する場合 2 方向への閉環が起こることが知られている。6 位と 8 位の置換基が同一である場合生成物も同一となるが、置換基が異なっている場合は閉環体は構造異性体の混合物となる。capauridine の場合もほぼ等量混合物として得られ、結晶化法、あるいはクロマトグラフィーによる分離、精製は困難であったため、混合物のまま次の反応に使用した。すなわち原料である tetrahydroisoquinoline (68a, 68b) を酢酸中、ホルマリンと Mannich 反応に付し、得られた Mannich base (69a, 69b) を 50% 酢酸中、亜鉛末と加熱して脱臭素化体 (70a, 70b) を得た。さらにジアゾメタンで処理し nonphenolic base (71a), (71b) を得、これをエタノール性塩酸にて脱ベンジル化反応を行なうと 2 種の phenolic base (72a), (72b) を得た。クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) の溶媒を用いて silica gel 薄層クロマトグラフィーに付すと 2 つの spot を示しそれぞれの R_f 値は 0.74 と 0.48 であった。これを silica gel カラムクロマトグラフィーにてクロロホルムを流出液として分離を行なったところ、

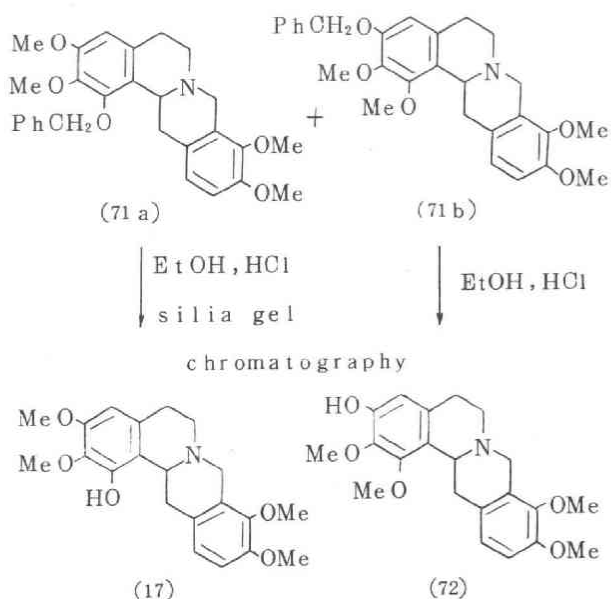
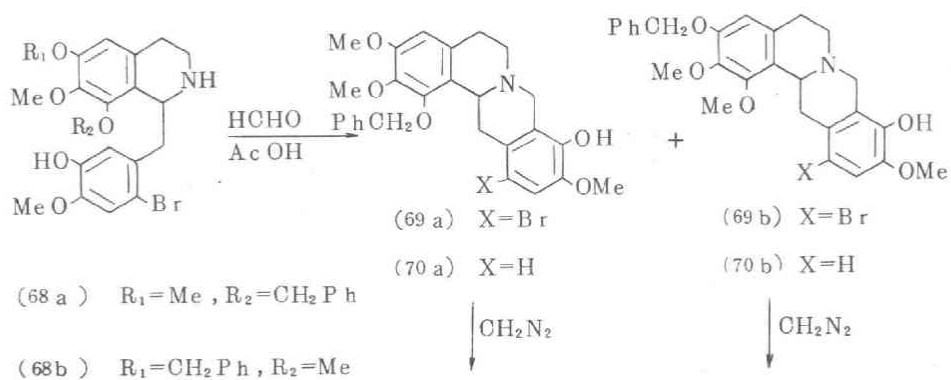
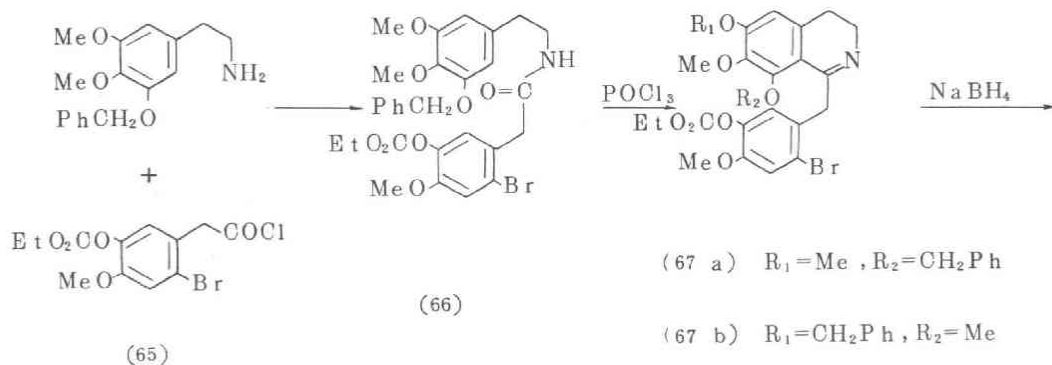
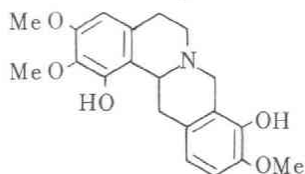


chart 16

第1留分より capauridine, 第2留分よりその isomer(72)を得た。capauridine はメタノールより再結晶すると融点 205-207° を示し, その IR, NMR スペクトルとも Manske 教授より恵与された (-)-capaurine のそれと完全に一致した。また, さらにジアゾメタンで処理して O-methylcapauridine とし標品と比較同定した。ここにおいて Manske の提出した capaurine の構造の正しいことを証明するとともにその全合成に成功した。なお緒論でも述べたように capaurine については亀谷ら¹⁶⁾により X線解析がなされ, その絶対配位を含めての構造が確認されている。また capauridine の isomer(72) も同様にジアゾメタンで処理し O-methylcapaurine へと導いた。

第3節 Capaurimine の構造決定⁴¹⁾ および全合成⁴²⁾

capaurimine は Manske により *Corydalis pallida* および *Corydalis montana*¹⁵⁾ から単離された protoberberine alkaloid で融点 212°, 比旋光度 -28° (CHCl₃), 組成式 C₂₀H₂₃N O₅ を有しその平面構造式は酸化分解反応等から 3 個のメトキシ基と 2 個の水酸基を有する (20) 式が提出されていた。すなわち capaurimine をジアゾメタンで処理すると O-me-



(20)

thylcapaurine と一致し, O,O-diethyl 体 (73) の過マンガン酸カリウム酸化により融点 70-72° の N-ethyl-3-ethoxy-4,5-dimethoxyphthalimide(74) と融点 83-84° の N-ethyl-3-ethoxy-4-methoxyphthalimide(75)を得ている。さらにそれらはすでに O-ethylcapaurine(76),あるいは O,O-diethylscoulerine(77) から同様処理して得られた標品に一致すると報告している。⁴³⁾

一方, 亀谷ら¹⁷⁾は構造式 (20) を有する化合物を chart 18 に示すごとく合成し天然物と直接比較したところ一致しないことを認めている。

そこで, 著者は capaurimine の構造を検討した。すなわち, さきの抽出により得られた天然 capaurimine をジアゾメタンで処理すると, 生成体は O-methylcapaurine と一致することにより, その酸素置換基を 1, 2, 3, 9, 10 位に有することが決定された。また Mass スペクトルにおいて m/e 208, 206, 150, 135 に protoberberine alkaloid に特徴的な retro-Diels-Alder 開裂にもとづくピークが顕著にみられることより A 環に 2 個のメトキシ基と 1 個の水酸基, D 環にメトキシ基と水酸基各々 1 個ずつを有することがわかった。ここにおいて capaurimine に対しては chart 19 に示す 6 種の構造式が可能となる。

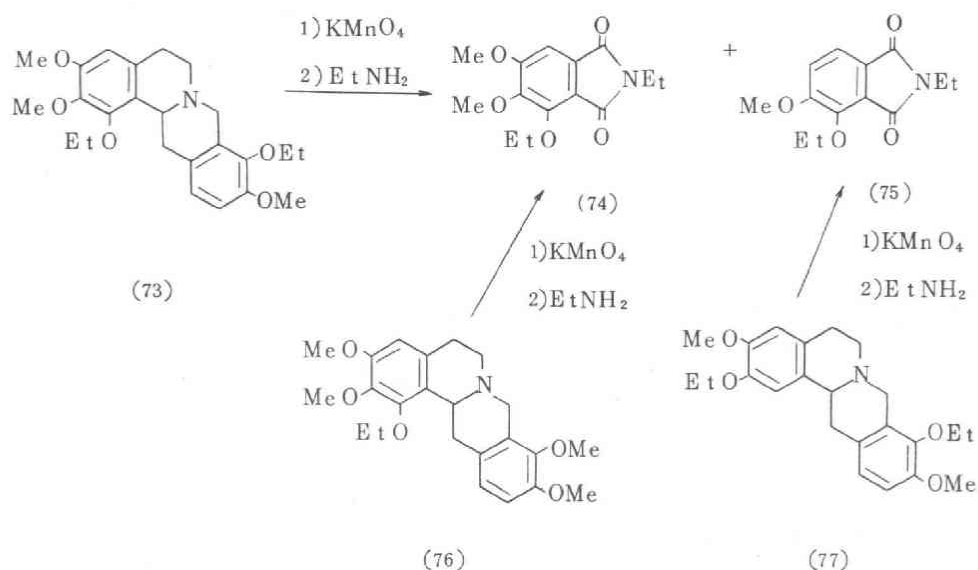


chart 17

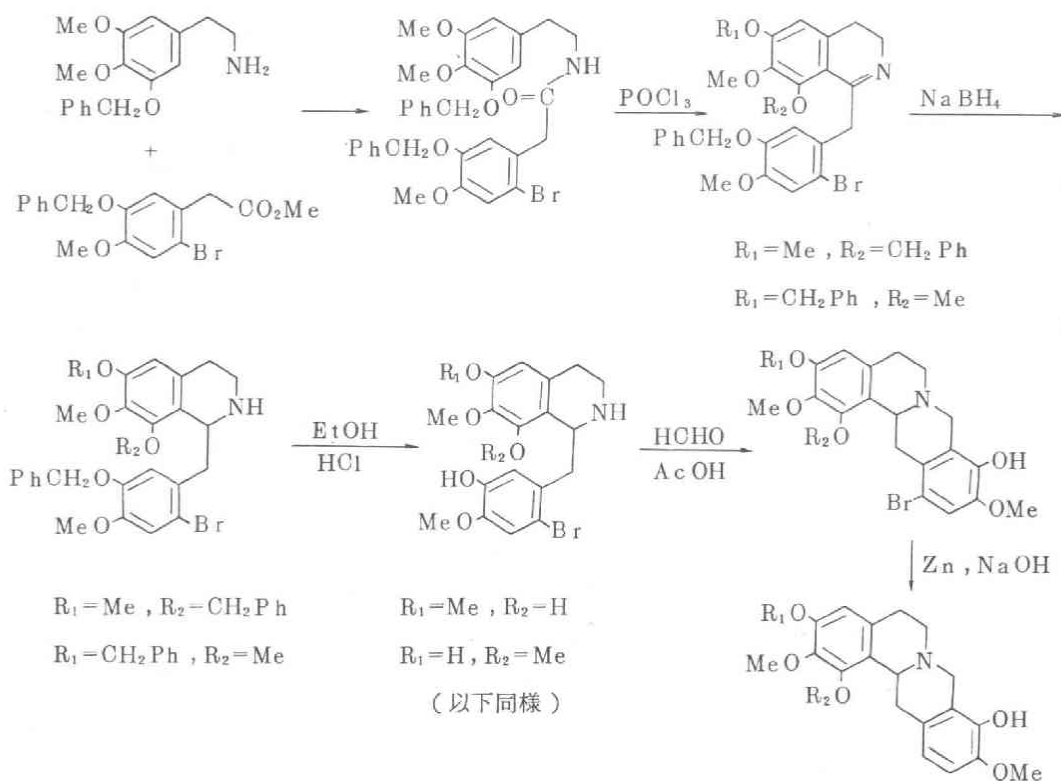
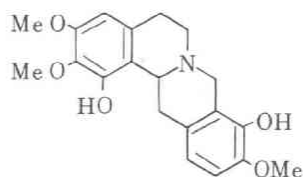
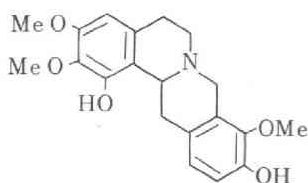


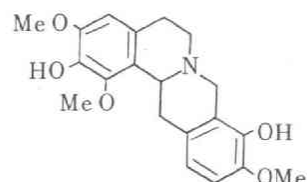
chart 18



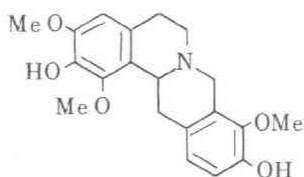
(20)



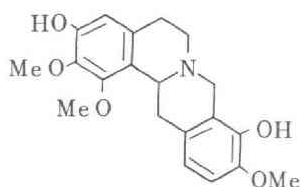
(18)



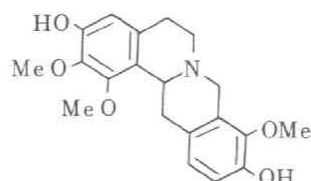
(78)



(79)



(80)



(81)

chart 19

天然 capaurimine をアルカリ条件下で重水処理すると NMR スペクトルにおいて 2 個の核プロトンの消失が見られる。すなわち 6.26 ppm に現われる protoberberine 骨格の 4 位のプロトンが完全に消失し、6.78 ppm に現われる 11 および 12 位のプロトンのシグナルのうち 1 個分が減少している。重水素置換は水酸基のオルト位およびパラ位に優先的に起こるという事実より、さきの 6 種の可能な構造式のうち (78) と (79) は否定された。なおこの重水素置換は Mass スペクトルにおいてもよく支持されている。すなわち molecular ion peak の 2 mass unit の増加および retro-Diels-Alder 開裂による isoquinoline 部の 1 mass unit, さらに D 環に由来するピークの 1 mass unit の増加である。

残る構造式 4 種のうち (20) と (80) はすでに亀谷らが合成し、天然物と一致しないことが認められているのでさらに残る (18) と (81) について検討をした。capaurimine の 4 位のプロトンは NMR スペクトルにおいて重クロロホルム中 6.26 ppm に現われ、さきに X 線解析が行なわれている capaurine の 4 位のプロトンと非常によく類似している。また 6,7,8-trisubstituted tetrahydroisoquinoline 誘導体において 6 位に水酸基を有する化合物と 8 位に水酸基を有する化合物の IR スペクトルを比較すると、6 位の化合物は $1,080\text{ cm}^{-1}$ 付近に強い吸収が、8 位の化合物は $1,125\text{ cm}^{-1}$ 付近に強い吸収が現われる⁴⁴⁾。capaurimine の IR スペクトルにおいては $1,123\text{ cm}^{-1}$ にその吸収が現われることより A 環の水酸基は protoberberine 骨格の 1 位と決定した。以上より capaurimine の構造は (18) 式と推定したのであるが、さらにこれを確認するため、

Manske らと同様な方法にて証明を試みた。

まず単離した capaurimine をジエタンと処理して *O, O*-diethyl 体とし、中性溶液にて過マンガン酸カリウム酸化を行ない、さらにエチルアミンと処理すると2種の phthalimide 誘導体を得た。それぞれを *n*-ペンタンより再結晶すると融点 $70-72^{\circ}$ と $83-84^{\circ}$ の物質を得た。前者はその IR, NMR スペクトル等より *N*-ethyl-3-ethoxy-4,5-dimethoxyphthalimide (74) と同定したが後者は NMR スペクトルにおいてメトキシ基のシグナルが 4.12 ppm と異常に低磁場にシフトしている。これは隣接カルボニル基の deshielding 効果によるものと考えられ、さきの化合物 (74) においてもエトキシ基のメチレンのシグナルが 4.38 ppm と低磁場シフトしていることよりも推定できる。すなわち後者は *N*-ethyl-4-ethoxy-3-methoxyphthalimide (83) であり、これよりも capaurimine の D 環の水酸基は 9 位ではなく 10 位であることが容易に判明した。

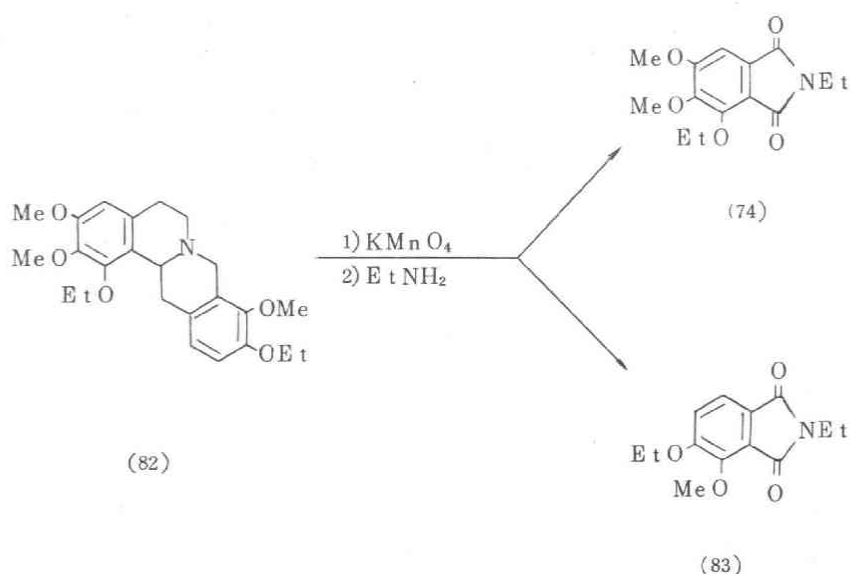
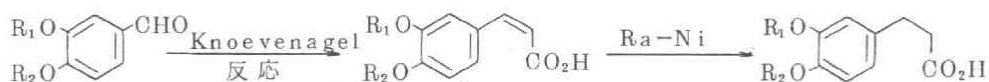


chart 20

しかしながら Manske の得た phthalimide (75) と著者の得た phthalimide (83) の融点が一致するため、それぞれをさらに別途合成し直接比較を行なった。vanillin, isovanillin をそれぞれエチル化後、得られる (84a), (84b) をそれぞれ Knoevenagel 反応にてケイヒ酸誘導体 (85a), (85b) とし、ラネーニッケルにて還元してヒドロケイヒ酸 (86a), (86b) を合成した。さらに酢酸中、臭素化後、ポリリン酸と処理し indanone (88a), (88b) を合成し、30%パラジウム-炭素にて脱臭素化して (89a), (89b) を得た。これを過マンガン酸カリウ

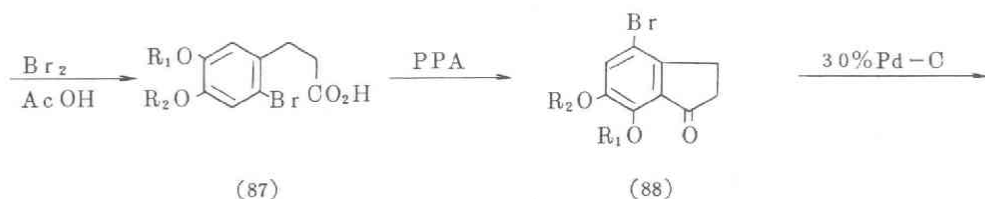


(84 a) $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Et}$

(85)

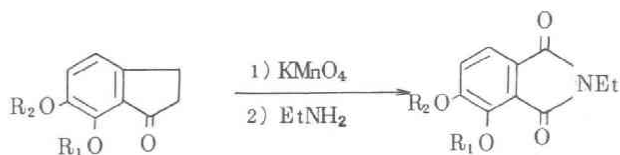
(86)

(84 b) $\text{R}_1 = \text{Et}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$ (以下同様)



(87)

(88)



(89)

(75) $\text{R}_1 = \text{Et}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$

(83) $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Et}$

chart 21

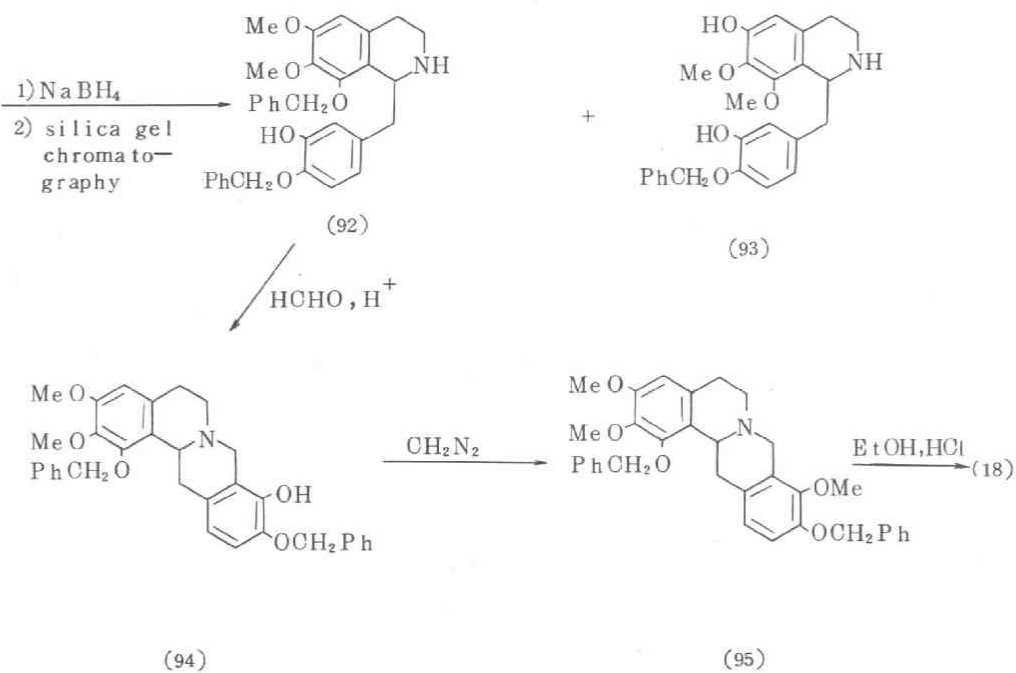
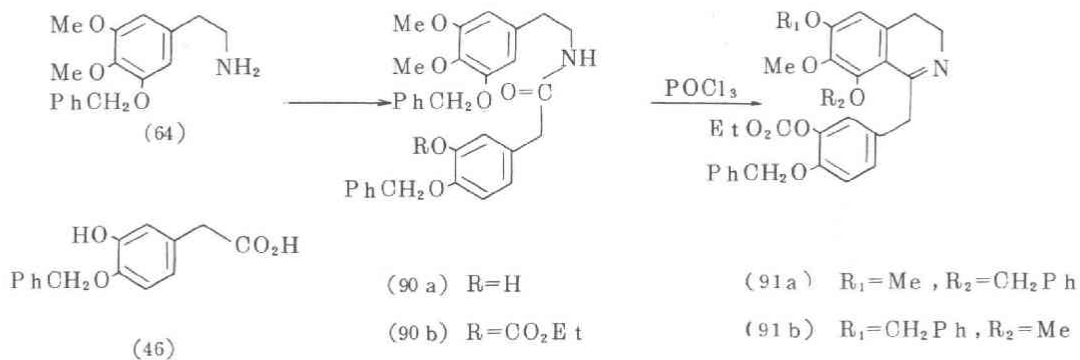
ムで酸化後エチルアミンと処理して2種の phthalimide (75) と (83) を別途合成した。

さきの天然 capaurimine の過マンガン酸カリウム酸化により得られた phthalimide と別途成品を直接比較すると、Manske の提出した imide (75) とは同一融点を示すにもかかわらず混融試験において明らかに融点降下を示したが著者の推定した imide (83) とは融点降下を示さず、NMR スペクトルにおいてもその構造を良く支持した。これにより capaurimine に対しては、5,6,13,13a-tetrahydro-1,10-dihydroxy-2,3,9-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine 構造であると決定した。そこで次にその全合成を行なった。

capaurimine は kikemanine とともに9位にメトキシ基、10位に水酸基を有する数少ない

protoberberine alkaloid である。この置換様式を有する protoberberine の合成は kike-
manine の合成の際に検討したのでその方法を応用し合成を試みた。すなわちアミン (64) と ki-
kemanine 合成の同一原料であるカルボン酸 (46) を溶融シアミド (90) としエトキシカルボニ
ル化後 Bischler-Napieralski 反応にて 3,4-dihydroisoquinoline (91) とした。さらに
これを水素化ホウ素ナトリウムにて還元し、同時にエトキシカルボニル基を除去した後 silica gel
カラムクロマトグラフィーに付し閉環反応による構造異性体の分離に成功した。すなわちクロロホル
ム-メタノール (99:1 v/v) を流出液として得られる留分をメタノールにて処理をすれば結晶として
8-benzyloxy-6,7-dimethoxyisoquinoline (92) が得られた。本化合物は融点 185-187°
を示し、その NMR スペクトルにおいて 4.88 ppm と 5.25 ppm に 8 位のベンジルオキシ基のメチレン
がそれぞれ doublet として現われる。このことはベンジルオキシ基が立体障害を受けていることを
示し 8 位に存在していることを支持するものである。また塩酸塩の融点は 192-193° である。

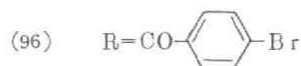
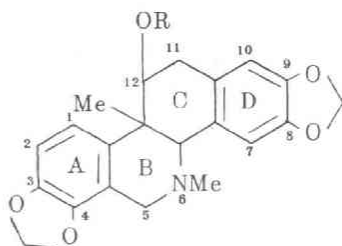
一方、さきのメタノール処理による母液を塩酸飽和エーテルにて処理すると 6-benzyloxy-7,8-
dimethoxyisoquinoline (93) の塩酸塩が融点 172-174° の結晶として得られた。本塩酸塩をア
モンニア水にて遊離塩基とし、その NMR スペクトルをさきの 8-benzyloxy-6,7-dimethoxy-
isoquinoline のそれと比較すると 6-benzyloxy 体のベンジルオキシ基のメチレンは singlet
として現われ 8-benzyloxy 体のシグナルとは明らかな相違がみられた。このようにして結晶性物
質と非結晶性物質に分離することのできた tetrahydroisoquinoline のうち 8-benzyloxy 体
を原料にして kikemanine の場合同様 pH 6.4 にて Mannich 反応を行なったところ水酸基のオル
ト位に閉環の起こった生成物を与え、さらに原料の塩酸塩をエタノール中ホルマリンと pH を調整する
ことなく加熱しても同様に水酸基のオルト閉環体 (94) のみを得た。このようにして得た Mannich base
を kikemanine の場合同様ジアゾメタンで処理し、さらにエタノール性塩酸にて脱ベンジル化反応
を行ない (+)-capaurimine を合成した。本合成品はミヤマキケマンの四級塩を還元して得た天然
(+)-capaurimine と完全に一致し、こゝに先の推定構造式の正しいことを合成的に証明することが
できた。



第3章 X線結晶解析

第1節 Corynoline *p*-bromobenzoate の結晶構造⁴⁵⁾

corynoline は第1章第2節で述べたごとく *Corydalis incisa* に含まれる benzophenanthridine alkaloid であり、その構造は高尾ら^{24),46)}により、(34) 式が提出されている。また



IRスペクトルにおいて12位の水酸基と窒素原子間の分子内水素結合が $3100-3250\text{ cm}^{-1}$ に見られることよりB環とC環の結合は *cis* であることが推定されており、さらに金子および成戸⁴⁷⁾によりNMRスペクトルから corynoline およびその *O*-acetate (36) の conformation の推定もなされている。benzophenanthridine alkaloid は protoberberine alkaloid が precursor であり、それら alkaloid 間の相関関係、さらに corynoline の構造式および conformation

を調べるためX線解析を行なった。解析に使用した corynoline は、さきに著者が *Corydalis incisa* から単離したものを使用し、*p*-bromobenzoyl chloride で *p*-bromobenzoate (96) とした後メタノールより再結晶すると融点 $179-180^\circ$ の無色板状晶が得られた。まず振動写真、およびワイセンベルグ写真より基礎データを求めると結晶は単斜晶形に属し、空間群は $P2_1/c$ と決定された。このことより corynoline はラセミ体である事もわかった。この結晶を four-circle diffractometer にて *c* 軸が ψ 軸に並行になるように立て Cu-K α 線にて反射強度測定を行なった。なおこの際、格子定数も diffractometer による最小二乗法にて精密化され、 $a = 12.598 \pm 0.088\text{ \AA}$, $b = 14.868 \pm 0.067\text{ \AA}$, $c = 13.592 \pm 0.079\text{ \AA}$, $\beta = 115.30 \pm 0.43^\circ$ と決定された。またこの空間群において単位格子中に4個の分子が含まれ、その体積は 2362.65 \AA^3 であるから $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{BrNO}_6$ の分子式より計算される比重は $1.54\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ であり、これは浮遊法より求めた比重 $1.53\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ とよく一致し、その分子式の正しいことを確認した。diffractometer にて求めた反射数は1161個であり、そのうち 3σ 以下の反射強度をもつものは0とみなし残りの847個の反射についてローレンツ因子および偏光因子の補正を行なった。なお吸収、消衰効果の補正は行なわず、また反射強度測定中において用いた3個の reference reflexion の強度も変化は認められなかった。

構造は重原子法により解析した。まず3次元Patterson関数よりブロムの座標を決定し、その位相を用いて3次元フーリエ合成を行なったところ水素原子を除く全ての軽原子のピークが明らかとなった。そこで次にそれらの座標および等方性温度因子 $B = 4.0 \text{ \AA}^2$ を加えて、Block-Diagonal 最小二乗法により精密化を行なったところ信頼度因子 R は0.25になり、こゝでブロム原子のみに $\exp \{ -(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl) \}$ とした異方性温度因子を用い、他の原子は等方性のまゝさらに精密化を行なうと信頼度因子は0.171まで下がった。最終的にはメチル基の水素原子を除く他の水素原子の座標を幾何学的に求め、それらも含めた精密化により信頼度因子は0.165になっている。最終の原子座標および温度因子を標準偏差値とともにTable 1に示す。以上の計算はUniversal Crystallographic Computation Program System (1967)によるprogramを使用し東工大大型計算機HITAC 8500により計算した。

この解析より求められたcorynoline *p*-bromobenzoateの投影図をFigure 1に示す。この図より明らかなようにcorynolineのB環とC環は*cis*結合しており、また2個のメチレンジオキシ基は3,4一位および8,9一位に存在している。さらに核間メチル基は12a位、および水酸基は12位に位置しており、これらの構造は高尾らによって推定された構造の正しい事を証明したものである。Figure 2はC(8)–C(17)結合に沿って投影した図であり、B環とC環の*cis*結合を良く現わしている。

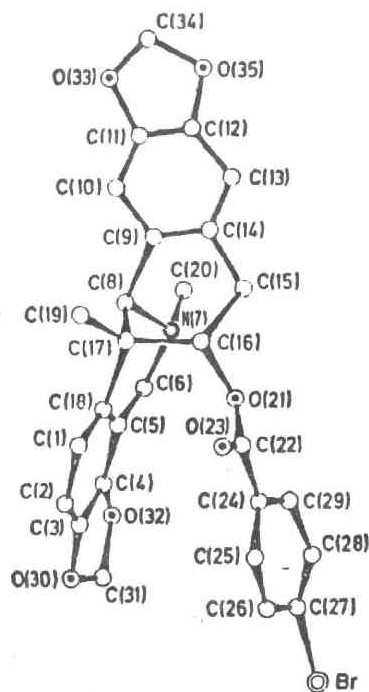


Figure 1 Perspective view of the molecule, showing the atom numbering system used

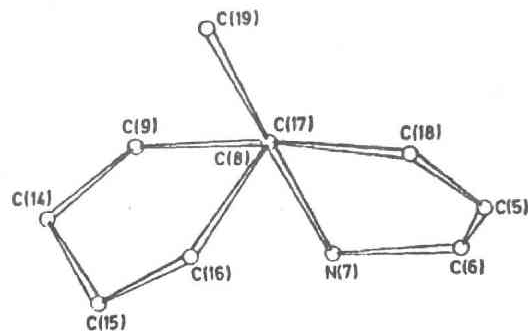


Figure 2 Conformation about the C(17)–C(8) bond

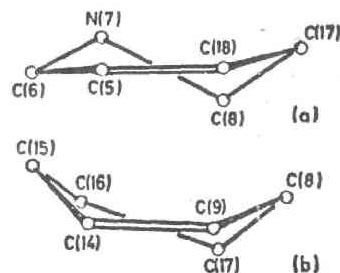


Figure 3 Conformations of rings B and C: (a) ring B viewed along the vector between the midpoints of C(5)–C(18) and C(8)–N(7), and (b) ring C viewed along the vector between the midpoints of C(9)–C(14) and C(16)–C(17)

またこのC(8)-C(17)結合についての conformation はほぼ完全に内部回転角 60° をもって stagger になっていることがわかる。

Figure 3-aはC(5)-C(18)結合の中心点とC(8)-N結合の中心点間の vector に沿って

TABLE 1

Final atomic co-ordinates and temperature factors, with standard deviations in parentheses

	x/a	y/b	z/c	B/Å ²
Br	0.4387(3)	0.2889(2)	0.7265(4)	
O(32)	0.3844(18)	0.5333(14)	0.3969(17)	4.24(40)
C(3)	0.1947(24)	0.5196(18)	0.3475(23)	2.67(56)
C(10)	0.2361(23)	1.0179(17)	0.3931(22)	2.21(53)
C(14)	0.2134(26)	0.9876(19)	0.6411(24)	3.04(66)
C(25)	0.1700(20)	0.4714(16)	0.6220(20)	1.44(47)
C(28)	0.4139(26)	0.4762(20)	0.7127(25)	3.35(66)
C(2)	0.0824(27)	0.6406(20)	0.3230(25)	3.63(68)
C(11)	0.2120(24)	1.0068(17)	0.4250(23)	2.24(53)
C(26)	0.2390(26)	0.3968(20)	0.6446(23)	3.42(66)
C(27)	0.3593(22)	0.3982(16)	0.6893(21)	1.60(50)
C(1)	0.0600(26)	0.6343(20)	0.7423(25)	3.27(64)
C(15)	0.2105(28)	0.8712(22)	0.5957(27)	4.27(76)
C(6)	0.2769(26)	0.6677(20)	0.4029(24)	3.30(66)
O(33)	0.2055(18)	1.1810(12)	0.3768(16)	3.08(42)
C(18)	0.1655(16)	0.6801(12)	0.8809(16)	1.00(37)
C(16)	0.1509(28)	0.7910(24)	0.5313(26)	4.65(76)
C(6)	0.3810(24)	0.7247(19)	0.4420(23)	3.02(63)
C(34)	0.1732(29)	1.2391(22)	0.4357(28)	4.39(70)
O(21)	0.2171(16)	0.7089(14)	0.5868(16)	3.64(42)
O(36)	0.1624(17)	1.1082(14)	0.5232(16)	3.63(46)
C(17)	0.1448(24)	0.7911(20)	0.4126(23)	3.01(57)
N(7)	0.3634(19)	0.8095(16)	0.4843(18)	2.81(50)
C(19)	0.0243(21)	0.8297(16)	0.3391(20)	1.79(51)
C(22)	0.1606(17)	0.6400(13)	0.5985(17)	1.00(35)
O(23)	0.0544(17)	0.6372(13)	0.5698(16)	3.22(42)
C(8)	0.2445(22)	0.8489(16)	0.4113(21)	1.70(49)
C(20)	0.4618(27)	0.8678(22)	0.5014(26)	3.00(73)
O(30)	0.2341(18)	0.4381(13)	0.3354(16)	3.61(45)
C(31)	0.3695(36)	0.4389(26)	0.3863(32)	6.06(98)
C(24)	0.2309(27)	0.5564(20)	0.6263(26)	3.38(68)
C(29)	0.3465(28)	0.8578(21)	0.6739(26)	3.67(68)
C(13)	0.1869(21)	1.0366(16)	0.5719(20)	1.42(48)
C(4)	0.2880(24)	0.8797(18)	0.3838(24)	2.78(52)
C(9)	0.2405(20)	0.9452(16)	0.4642(20)	1.32(47)
C(12)	0.1838(28)	1.1102(21)	0.5070(26)	3.98(74)

* Anisotropic temperature factors in the form: $\exp[-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hl + B_{13}hk + B_{23}kl)]$; coefficients ($\times 10^4$):

	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
Br	1000(24)	304(10)	1023(34)	933(46)	814(56)	363(50)

TABLE 2

Bond lengths (Å) with standard deviations in parentheses

Br-C(27)	1.86(3)	C(5)-C(18)	1.33(4)
O(32)-C(31)	1.43(5)	C(5)-C(9)	1.47(5)
O(32)-C(4)	1.37(4)	C(5)-C(4)	1.35(5)
C(3)-C(2)	1.38(5)	O(33)-C(34)	1.38(6)
C(3)-O(30)	1.35(4)	C(18)-C(17)	1.63(4)
C(3)-C(4)	1.37(5)	C(18)-O(21)	1.60(5)
C(10)-C(11)	1.34(4)	C(16)-C(17)	1.63(5)
C(10)-C(9)	1.39(4)	C(6)-N(7)	1.45(4)
C(14)-C(15)	1.50(5)	C(34)-O(35)	1.42(5)
C(14)-C(13)	1.34(5)	O(21)-C(22)	1.30(3)
C(14)-C(3)	1.41(5)	O(35)-C(12)	1.37(4)
C(15)-C(26)	1.31(5)	C(17)-C(10)	1.54(4)
C(25)-C(4)	1.41(5)	C(17)-C(5)	1.33(4)
C(28)-C(27)	1.32(5)	N(7)-C(8)	1.52(4)
C(28)-C(29)	1.45(5)	N(7)-C(20)	1.45(5)
C(2)-C(1)	1.31(5)	C(22)-O(23)	1.22(3)
C(11)-O(33)	1.42(4)	C(22)-C(24)	1.48(4)
C(11)-C(12)	1.34(5)	C(8)-C(9)	1.66(4)
C(26)-C(27)	1.36(5)	O(30)-C(31)	1.43(5)
C(1)-C(16)	1.37(4)	C(24)-C(29)	1.32(5)
C(15)-C(16)	1.49(5)	C(13)-C(12)	1.41(5)

TABLE 3

Bond angles (deg.) with standard deviations in parentheses

C(31)-O(32)-C(4)	109.2(2.8)	O(21)-C(18)-C(17)	107.8(2.6)
O(30)-C(3)-C(4)	109.8(2.8)	C(5)-C(6)-N(7)	112.8(2.7)
C(13)-C(14)-C(9)	125.2(3.6)	O(33)-C(34)-O(35)	114.6(2.9)
O(33)-C(11)-C(12)	107.4(2.8)	C(16)-O(21)-C(22)	119.8(2.3)
C(28)-C(27)-C(20)	118.3(2.9)	C(18)-C(17)-C(10)	113.5(2.3)
C(6)-C(5)-C(4)	119.0(3.0)	C(16)-C(17)-C(8)	108.8(2.6)
C(5)-C(18)-C(17)	116.0(2.4)	C(5)-N(7)-C(20)	108.0(2.5)
C(18)-C(17)-C(10)	109.1(2.4)	O(21)-C(22)-C(24)	113.1(2.3)
C(16)-C(17)-C(19)	106.6(2.6)	C(17)-C(8)-C(9)	111.1(2.4)
C(6)-N(7)-C(8)	109.0(2.3)	O(32)-C(31)-O(30)	102.3(3.1)
O(21)-C(22)-O(23)	124.5(2.3)	C(23)-C(24)-C(22)	121.8(2.8)
C(17)-C(8)-N(7)	111.4(2.3)	C(28)-C(20)-C(24)	122.3(3.4)
N(7)-C(8)-C(9)	106.4(2.2)	C(14)-C(13)-C(12)	114.8(2.9)
C(3)-O(30)-C(31)	108.3(2.7)	O(32)-C(4)-C(3)	107.0(2.5)
C(23)-C(24)-C(29)	122.5(3.1)	C(10)-C(9)-C(14)	118.0(2.7)
C(3)-C(4)-C(5)	124.4(3.1)	C(11)-C(12)-O(35)	115.3(3.1)
C(14)-C(9)-C(8)	120.5(2.6)	C(2)-C(3)-C(4)	110.5(3.0)
O(35)-C(12)-C(13)	126.1(3.1)	C(15)-C(14)-C(9)	113.2(2.9)
C(2)-C(3)-O(30)	130.5(3.0)	C(10)-C(11)-C(12)	126.9(3.2)
C(11)-C(10)-C(9)	116.4(2.8)	Br-C(27)-C(26)	118.2(2.3)
C(15)-C(14)-C(13)	121.6(3.0)	C(18)-C(5)-C(4)	111.7(2.9)
C(26)-C(25)-C(24)	122.6(2.9)	C(1)-C(18)-C(17)	116.4(2.3)
C(27)-C(28)-C(29)	119.1(3.1)	C(16)-C(16)-C(17)	114.0(2.9)
C(3)-C(2)-C(1)	117.8(3.2)	C(34)-O(35)-C(12)	109.7(2.6)
C(10)-C(11)-O(33)	126.6(2.8)	C(18)-C(17)-C(8)	107.0(2.3)
C(25)-C(26)-C(27)	121.4(3.1)	C(19)-C(17)-C(8)	111.7(2.5)
Br-C(27)-C(28)	123.2(2.4)	C(8)-N(7)-C(20)	114.4(2.4)
C(2)-C(1)-C(18)	119.1(3.1)	O(23)-C(22)-C(24)	120.7(2.4)
C(14)-C(15)-C(16)	120.0(3.1)	C(25)-C(24)-C(29)	114.5(3.1)
C(18)-C(5)-C(6)	129.4(3.0)	O(32)-C(4)-C(5)	128.7(3.0)
C(11)-O(33)-C(34)	103.0(2.4)	C(10)-C(9)-C(8)	116.6(2.5)
C(1)-C(18)-C(6)	127.5(2.7)	C(11)-C(12)-C(13)	118.6(3.2)
C(16)-C(16)-O(21)	108.7(2.8)		

眺めた図であり、3-bも同様C(14)-C(9)結合とC(16)-C(17)結合の中心点間のvectorに沿って眺めた図である。すなわちFigure 3-aはB環、3-bはC環のconformationを表わしている。この図より明らかなようにB環はhalf-chair conformationをとっているが、C環はtwist half-boatとでもいうべきdistorted formをとっている。corynoline自身はB環およびC環ともhalf-chair conformationをとっていることがNMRスペクトルの解析から推定でき、*p*-bromobenzoateにおいては*p*-bromobenzoyl基の導入によりC環のring conformationが変化したものと考えられる。このことはまたcorynolineとその*p*-bromobenzoateのNMRスペクトルを比較すると容易に推察できる。すなわちcorynolineのC-5位のメチレンは3.46, 4.05 ppmに各々doubletとして $J=16.5\text{ Hz}$ のcoupling定数を持って現われ、一方benzoateのそれは3.40, 3.97 ppmにやはり各々doubletとして $J=16.5\text{ Hz}$ のcoupling定数をもって現われる。このことはNewmanの投影式から予想されるごとくB環はhalf-chair conformationが妥当であり、benzoateのX線解析もよくそれを支持している。一方C環のconformationにおいてはcorynolineと*p*-bromobenzoateにははっきりと違いが見られる。すなわちcorynolineのNMRスペクトルにおいては11位のメチレンが3.12 ppmにdoubletとして $J=3.0\text{ Hz}$ のcoupling定数で、さらに12位の水素が3.94 ppmにmultipletとして現われるが、benzoateにおいては11位のメチレンが3.04 ppmにdoubletとして $J=7.5\text{ Hz}$ のcoupling定数で、12位の水素が5.25 ppmにtripletとして $J=7.5\text{ Hz}$ のcoupling定数で現われている。このことはやはりNewmanの投影式から予想されるようにcorynolineはC環もhalf-chair conformationをとっているが、benzoateはC環はtwist

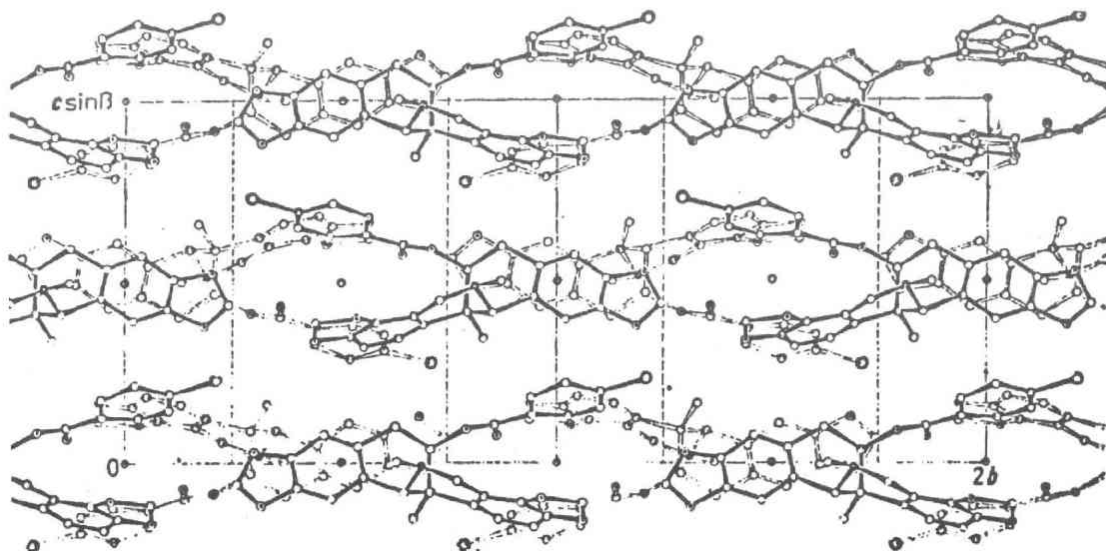


FIGURE 4 The crystal structure projected along the a axis

half-boat form をとっていると考えられる。X線解析はやはりこの事実をよく支持しており benzoate の B 環は half-chair, C 環は twist half-boat form であった。また corynoline O-acetate も benzoate と NMR スペクトルが酷似しており, B および C 環はやはり benzoate と同様な conformation をとっていると考えられる。

Table 2 と 3 には結合間距離と結合角を標準偏差値とともに示す。C(sp²)-C(sp²) 結合は 1.359 Å, C(sp²)-C(sp³) 結合は 1.539 Å, C(sp³)-C(sp³) 結合 1.546 Å, C-N 結合は 1.472 Å を示しており, また C-N-C 間の結合角は 108.7-114.1° でありこのことは窒素原子がほぼ tetrahedral であることを意味している。Figure 4 は a 軸より眺めた三次元結晶構造である。

isocorynoline も corynoline と同じ平面構造式をもつ alkaloid と考えられ検討中である。

第2節 Capaurimine mono-*p*-bromobenzoate の結晶構造⁴⁸⁾

Manske の提出した capaurimine の構造式は緒論および第2章第3節で詳述したように訂正されたがさらにそれは全合成によっても証明されている。一方、亀谷ら^{16),19)}は capaurine(17) およびその構造異性体(72)の臭化水素酸塩についてX線解析を行ない, protoberberine 骨格1位に酸素置換基を有するものは B/C ring juncture が *cis* であると報告している。そこで著者は遊離塩基の解析を試みるべく mono-*p*-bromobenzoate として結晶を合成した。使用した結晶はミヤマキケマンより単離した天然物を用いた。まず capaurimine をピリジン中 *p*-bromobenzoyl chloride にて処理すると融点 177-178° の淡黄色板状晶が得られる。これは IR, NMR および Mass スペクトルより *p*-bromobenzoate であることを確認した。振動写真およびワイセンベルグ写真より求めた結晶学的データは次のとおりである。

C₂₇H₂₆BrNO₆, M=540.402, 単斜晶系, $a = 13.18 \pm 0.02 \text{ \AA}$, $b = 7.71 \pm 0.03 \text{ \AA}$, $c = 13.37 \pm 0.03 \text{ \AA}$, $\beta = 117.0 \pm 0.1^\circ$, $U = 1211 \text{ \AA}^3$, $D_m = 1.499$ (浮遊法), $D_c = 1.483 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $F(000) = 556$, また消滅則より空間群は P2₁ に属す。

三次元の反射強度を等傾角法ワイセンベルグ写真により b 軸のまわり h0l から h6l までの7層について多重フィルム法により集め, 同一結晶より得た標準尺度と目測で比較した。また層間のスケール合わせは h k 0 と h k 1 のワイセンベルグ写真より求めた。観測された 1780 個の反射につき偏光因子およびローレンツ因子の補正を行なったが吸収による補正は行なわなかった。

解析は重原子法により行ない, まず三次元 Patterson 関数を求め, Harker 断面よりブrom原子の x および z 座標を決定した。y 座標は任意に 1.0 と定め解析中一定に保った。ブrom原子のみの位相によるフーリエ合成において $y = 0$ と $1/2$ に (010) 面に並行な擬鏡面が現われたがこのことと

は関係なく *p*-bromobenzoyl 基の原子を見い出すことが出来た。さらにこれらの座標を加えてのフーリエ合成により水素原子を除く全ての軽原子が認められた。三度目のフーリエ合成によれば capaurimine mono-*p*-bromobenzoate は *cis*-quinolizidine 骨格を有し、また *p*-bromobenzoyl 基は C-10 位の水酸基に結合していることが明確となった。この時点で全ての原子を等方性温度因子 $B = 1.9 \text{ \AA}^2$ にして計算した結果信頼度因子は 0.42 であった。さらにブロム原子のみを異方性温度因子にし、他の原子は等方性温度因子にて Block-Diagonal 最小二乗法により精密化を行なうと信頼度因子は 0.109 になった。最終の原子座標と温度因子を Table 4 に、標準偏差値を Table 5 に示す。これらの計算は芦田によって作製されたプログラムを使用し、東北大学大型計算機 NEAC2200 によって行なった。

以上の結果より capaurimine mono-*p*-bromobenzoate は結晶状態で B/C 環は *cis* 結合をとり、

Final fractional atomic co-ordination and temperature factors

	x/a	y/b	z/c	B_{11}	B_{22}
Br	0.2926	1.0000	-0.1641	0.00343	0.02615
	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}	
Br	0.00690	0.00420	-0.00024	0.00029	
	x/a	y/b	z/c	$B/\text{\AA}^2$	
N	1.2944	0.5489	0.4506	3.02	
O(1)	1.5633	0.8920	0.6203	2.93	
O(2)	1.7738	0.7667	0.7796	3.13	
O(3)	1.7836	0.4435	0.8742	4.03	
O(4)	0.9505	0.6721	0.2179	3.37	
O(5)	1.7836	0.4435	0.8742	4.03	
O(6)	0.8765	1.0217	0.1190	4.50	
C(1)	1.5736	0.7204	0.6580	2.03	
C(2)	1.6778	0.6602	0.7415	2.55	
C(3)	1.6821	0.4959	0.7824	2.57	
C(4)	1.5838	0.3787	0.7385	2.64	
C(5)	1.3777	0.3229	0.6036	3.21	
C(6)	1.2704	0.4192	0.6247	3.31	
C(8)	1.1890	0.6131	0.3529	2.47	
C(9)	1.0096	0.7785	0.3075	2.19	
C(10)	0.9552	0.9098	0.3351	3.12	
C(11)	1.0069	1.0181	0.4281	2.79	
C(12)	1.1200	0.9720	0.5029	4.50	
C(13)	1.3033	0.8209	0.5636	2.56	
C(14)	1.3672	0.6934	0.5187	2.28	
C(15)	1.4747	0.6214	0.6092	2.40	
C(16)	1.4831	0.4497	0.6519	2.43	
C(17)	1.1259	0.7630	0.3796	2.97	
C(18)	1.1848	0.8521	0.4824	2.66	
C(19)	1.8786	0.7010	0.7887	4.58	
C(20)	1.7862	0.2901	0.9308	3.56	
C(21)	0.9778	0.6722	0.1226	4.36	
C(22)	0.8072	0.9768	0.1514	3.62	
C(23)	0.6829	0.9813	0.0752	2.77	
C(24)	0.6047	1.0108	0.1239	3.77	
C(25)	0.4860	1.0182	0.0472	3.21	
C(26)	0.4545	0.9913	-0.0645	4.40	
C(27)	0.5267	0.9477	-0.1105	3.93	
C(28)	0.6452	0.9483	-0.0390	3.06	

Estimated standard deviations

[$\sigma(x)$, $\sigma(y)$, $\sigma(z)$, in \AA , $\sigma(B)$ in \AA^2]				
Br	$\sigma(x)$	$\sigma(y)$	$\sigma(z)$	$\sigma(B_{11})$
	0.0020	0.0046	0.0025	0.00010
	$\sigma(B_{22})$	$\sigma(B_{33})$	$\sigma(B_{12})$	$\sigma(B_{13})$
Br	0.00015	0.00062	0.00019	0.00074
	$\sigma(x)$	$\sigma(y)$	$\sigma(z)$	$\sigma(B)$
N	0.0166	0.0173	0.0176	0.35
O(1)	0.0139	0.0149	0.0145	0.26
O(2)	0.0145	0.0149	0.0152	0.28
O(3)	0.0156	0.0166	0.0159	0.32
O(4)	0.0147	0.0157	0.0153	0.28
O(5)	0.0139	0.0139	0.0143	0.27
O(6)	0.0147	0.0209	0.0154	0.32
C(1)	0.0184	0.0203	0.0195	0.32
C(2)	0.0200	0.0217	0.0214	0.37
C(3)	0.0166	0.0277	0.0181	0.31
C(4)	0.0197	0.0216	0.0211	0.36
C(5)	0.0220	0.0238	0.0277	0.41
C(6)	0.0218	0.0231	0.0231	0.42
C(8)	0.0197	0.0221	0.0208	0.35
C(9)	0.0189	0.0207	0.0204	0.34
C(10)	0.0217	0.0238	0.0229	0.41
C(11)	0.0182	0.0276	0.0197	0.35
C(12)	0.0230	0.0297	0.0240	0.50
C(13)	0.0201	0.0223	0.0216	0.37
C(14)	0.0192	0.0212	0.0203	0.34
C(15)	0.0192	0.0219	0.0205	0.35
C(16)	0.0191	0.0198	0.0206	0.36
C(17)	0.0221	0.0229	0.0230	0.40
C(18)	0.0206	0.0220	0.0218	0.38
C(19)	0.0267	0.0287	0.0272	0.52
C(20)	0.0233	0.0252	0.0242	0.45
C(21)	0.0253	0.0274	0.0261	0.51
C(22)	0.0207	0.0277	0.0219	0.41
C(23)	0.0177	0.0264	0.0189	0.35
C(24)	0.0201	0.0333	0.0215	0.40
C(25)	0.0185	0.0283	0.0197	0.38
C(26)	0.0225	0.0370	0.0234	0.46
C(27)	0.0232	0.0240	0.0242	0.48
C(28)	0.0207	0.0218	0.0218	0.41

The anisotropic temperature factors are expressed in the form $\exp [-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl)]$.

水酸基の位置は protoberberine 骨格の 1, 10 位に存在していることが明らかとなった。

過去に報告されている capaurine やその異性体, そして今回の capaurimine も全て 1 位に酸素置換基を有しており, 1 位の酸素原子と 13 位のメチレンの水素原子との立体障害によりこれら化合物は結晶状態で B/C 環が *cis* 結合をとると考えられるが, 最近 IR スペクトルから capaurimine は結晶状態でも *trans* 体の存在が若干認められるという報告⁵⁰⁾があり, これらの問題については今後さらに検討を加えたい。

Figure 5 は c 軸より眺めた capaurimine mono-*p*-bromobenzoate の図である。また Figure 6 と Figure 7 に B 環と C 環の conformation を示す。B/C 環は *cis* 結合しており, それ

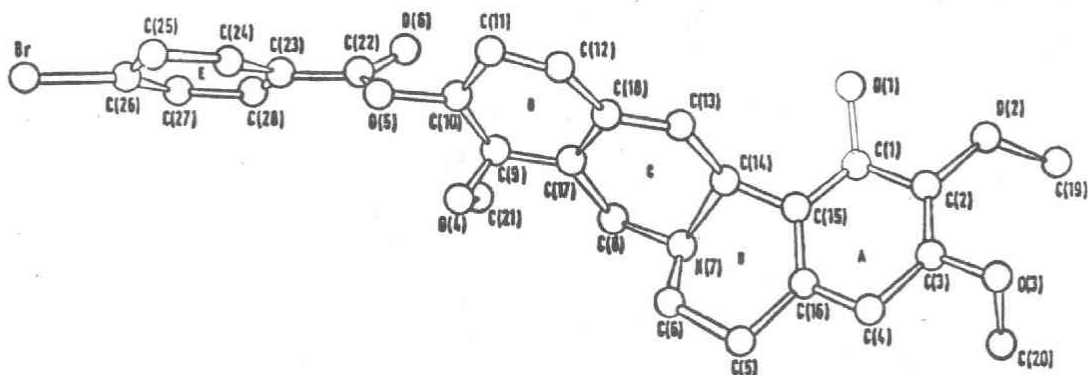


Figure 5 Atomic arrangement viewed along the C axis

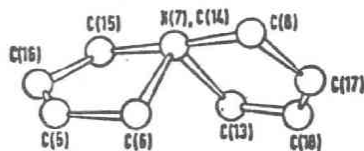


FIGURE 6 Rings B and C viewed along the line N(7) ... C(14)

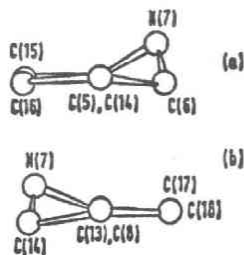


FIGURE 7 (a) Ring B viewed along the line C(5) ... C(14).
(b) Ring C viewed along the line C(13) ... C(8)

その conformation も capaurine やその異性体と非常に類似している。

絶対配位はブロム原子の異常分散効果⁵¹⁾により決定した。すなわち十分に違いの確認し得る目測強度をもつ 9 個の Bijvoet pair を選び構造因子との比較によると 13 a 位は S-configuration と決定できた。Table 6 にその Bijvoet pair を示す。

Table 6
Comparison between the structure factors in Bijvoet pair (Cu-K α radiation)

h	k	l	5 F _c (hkl)	5 F _c (h \bar{k} l)	I _o (hkl)	I _o (h \bar{k} l)
3	2	0	138	111		
4	3	0	112	94		
5	4	0	167	168		
1	1	1	274	293		
4	2	1	34	77		
7	2	1	80	64		
7	3	1	96	111		
5	2	2	63	40		
3	4	3	87	98		

うに1位の酸素と窒素原子間に分子間水素結合がみられる。この結晶構造よりわかる事は capaurimine mono-*p*-bromobenzoate のような遊離塩基もやはり capaurine あるいはその異性体の臭化水素酸塩と同じようにB/C環は *cis* 結合であり、1位の置換基がその *cis-trans* の平衡に大きく影響を与えていると考えられる。しかしながら、既述したように capaurimine は結晶状態でも *trans* 体の寄与があるという報告がなされており、さらに今後検討を加えたい。

Table 7 には結合間距離と結合

角を標準偏差値とともに示す。さら

に Table 8 は分子間の結合間距離

において 4.0 Å より近い原子を示し

ている。

Figure 8 と Figure 9 は三次元結

晶構造をそれぞれ a 軸および b 軸よ

り眺めた図である。点線で示したよ

TABLE 7
Interatomic distances and angles, with standard deviations in parentheses

(a) Bond distances (Å)			
C(1)-C(2)	1.402 (0.030)	C(13)-C(16)	1.496 (0.030)
C(2)-C(3)	1.356 (0.036)	C(13)-C(14)	1.675 (0.031)
C(3)-C(4)	1.472 (0.035)	C(8)-C(17)	1.499 (0.032)
C(4)-C(16)	1.408 (0.030)	C(13)-C(18)	1.456 (0.031)
C(15)-C(16)	1.422 (0.030)	C(22)-C(23)	1.483 (0.038)
C(1)-C(15)	1.396 (0.030)	O(1)-C(1)	1.396 (0.026)
C(9)-C(10)	1.388 (0.032)	O(2)-C(2)	1.400 (0.027)
C(10)-C(11)	1.386 (0.036)	O(3)-C(3)	1.407 (0.032)
C(11)-C(12)	1.491 (0.041)	O(4)-C(9)	1.368 (0.026)
C(12)-C(18)	1.359 (0.037)	O(5)-C(10)	1.447 (0.028)
C(17)-C(18)	1.450 (0.032)	O(2)-C(19)	1.419 (0.032)
C(9)-C(17)	1.405 (0.034)	O(3)-C(20)	1.395 (0.030)
C(23)-C(24)	1.454 (0.043)	O(4)-C(21)	1.471 (0.032)
C(24)-C(26)	1.434 (0.044)	O(5)-C(22)	1.364 (0.031)
C(25)-C(26)	1.370 (0.047)	O(6)-C(22)	1.228 (0.035)
C(26)-C(27)	1.395 (0.044)	N(7)-C(6)	1.635 (0.029)
C(27)-C(28)	1.413 (0.033)	N(7)-C(8)	1.495 (0.028)
C(23)-C(28)	1.402 (0.034)	N(7)-C(14)	1.478 (0.028)
C(5)-C(16)	1.576 (0.031)		
C(5)-C(6)	1.520 (0.033)		
Br-C(26)	1.928 (0.037)	O(1) ... C(13)	3.211 (0.027)
(b) Bond angles (°)			
O(1)-C(1)-C(2)	120.2 (1.8)	C(1)-C(16)-C(16)	115.7 (1.9)
O(1)-C(1)-C(15)	116.8 (1.8)	C(14)-C(16)-C(16)	123.0 (1.9)
C(2)-C(1)-C(15)	124.0 (1.0)	C(4)-C(16)-C(6)	114.0 (1.8)
O(2)-C(2)-C(1)	119.1 (1.9)	C(4)-C(16)-C(15)	124.3 (1.9)
O(2)-C(2)-C(3)	122.5 (2.1)	C(5)-C(16)-C(15)	121.1 (1.9)
C(1)-C(2)-C(3)	118.4 (2.1)	C(9)-C(17)-C(8)	119.2 (2.0)
O(3)-C(3)-C(2)	117.7 (2.3)	C(9)-C(17)-C(18)	121.5 (2.0)
O(3)-C(3)-C(4)	119.3 (2.1)	C(8)-C(17)-C(18)	119.3 (2.0)
C(2)-C(3)-C(4)	122.9 (2.3)	C(12)-C(18)-C(13)	121.8 (2.2)
C(3)-C(4)-C(16)	114.0 (2.0)	C(12)-C(18)-C(17)	123.1 (2.0)
C(6)-C(5)-C(16)	110.4 (1.0)	C(13)-C(18)-C(17)	116.0 (2.2)
C(5)-C(6)-N	111.6 (1.8)	O(5)-C(22)-O(6)	123.7 (2.6)
C(6)-N-C(8)	113.4 (1.6)	O(5)-C(22)-C(23)	114.9 (2.2)
C(6)-N-C(14)	110.9 (1.6)	O(6)-C(22)-C(23)	121.0 (2.6)
C(8)-N-C(14)	111.8 (1.6)	C(22)-C(23)-C(24)	118.9 (2.6)
N-C(8)-C(17)	116.1 (1.8)	C(22)-C(23)-C(28)	118.6 (2.3)
O(4)-C(9)-C(17)	121.7 (1.8)	C(24)-C(23)-C(28)	122.6 (2.4)
O(4)-C(9)-C(10)	121.1 (1.9)	C(23)-C(24)-C(25)	117.0 (2.7)
C(10)-C(9)-C(17)	117.1 (2.0)	C(24)-C(25)-C(26)	118.1 (2.0)
O(5)-C(10)-C(9)	116.4 (1.0)	C(25)-C(26)-C(27)	125.2 (3.1)
O(5)-C(10)-C(11)	118.7 (2.1)	C(25)-C(26)-Br	116.4 (2.6)
C(9)-C(10)-C(11)	124.9 (2.3)	C(27)-C(26)-Br	118.2 (2.6)
C(10)-C(11)-C(12)	114.0 (2.5)	C(26)-C(27)-C(28)	118.3 (2.4)
C(11)-C(12)-C(18)	126.7 (2.7)	C(23)-C(28)-C(27)	118.4 (2.1)
C(14)-C(13)-C(18)	113.4 (1.8)	C(2)-O(2)-C(19)	120.4 (1.8)
N-C(14)-C(13)	113.4 (1.7)	C(3)-O(3)-C(20)	119.4 (1.9)
N-C(14)-C(16)	109.0 (1.7)	C(9)-O(4)-C(21)	119.6 (1.8)
C(13)-C(14)-C(16)	113.6 (1.8)	C(10)-O(5)-C(22)	117.0 (1.8)
C(1)-C(15)-C(16)	121.3 (1.9)		

TABLE 8
Intermolecular distances ≤ 4.0 Å

C(24) ... C(5 ^{II})	3.83 Å	O(3) ... C(21 ^{III})	3.60 Å
C(24) ... C(16 ^I)	3.70	O(6) ... C(28 ^{III})	3.80
C(24) ... C(4 ^I)	3.84	C(20) ... C(22 ^{IV})	3.72
C(25) ... C(16 ^I)	3.89	C(20) ... C(23 ^{IV})	3.69
C(25) ... C(4 ^I)	3.55	C(20) ... C(28 ^{IV})	3.34
C(25) ... C(3 ^I)	3.84	C(20) ... O(6 ^{IV})	3.05
O(5) ... C(6 ^I)	3.72	C(21) ... C(20 ^V)	3.62
Br ... C(22 ^{II})	3.93	C(21) ... O(3 ^V)	3.76
Br ... C(23 ^{II})	3.86	C(10) ... C(19 ^V)	3.96
Br ... O(4 ^{II})	3.23	C(1) ... C(5 ^V)	3.91
Br ... O(5 ^{II})	3.71	C(1) ... N ^V	3.72
C(24) ... Br ^{II}	3.96	C(19) ... C(8 ^V)	3.60
C(24) ... C(26 ^{III})	3.79	C(19) ... N ^V	4.00
C(24) ... C(27 ^{III})	3.75	O(6) ... C(19 ^V)	3.20
C(25) ... C(26 ^{III})	3.71	O(4) ... C(6 ^V)	3.53
C(25) ... C(27 ^{III})	3.44	O(1) ... C(6 ^V)	3.46
C(25) ... C(28 ^{III})	3.72	O(1) ... C(16 ^V)	3.44
C(13) ... Br ^{III}	3.96	O(1) ... C(15 ^V)	3.38
C(1) ... C(27 ^{III})	3.84	O(1) ... C(14 ^V)	3.35
C(2) ... C(28 ^{III})	3.86	O(1) ... C(18 ^V)	3.55
C(20) ... C(21 ^{III})	3.97	O(1) ... N ^V	2.74
C(12) ... Br ^{III}	3.98	O(2) ... C(8 ^V)	3.36
O(1) ... C(27 ^{III})	3.87	O(2) ... N ^V	3.54

Roman numeral superscripts refer to the following equivalent positions, the reference molecule being at *x*, *y*, *z*:

- I $2-x, \frac{1}{2}+y, 1-z$ IV $1+x, -1+y, 1+z$
 II $1-x, \frac{1}{2}+y, -z$ V $3-x, \frac{1}{2}+y, 1-z$
 III $1+x, y, 1+z$

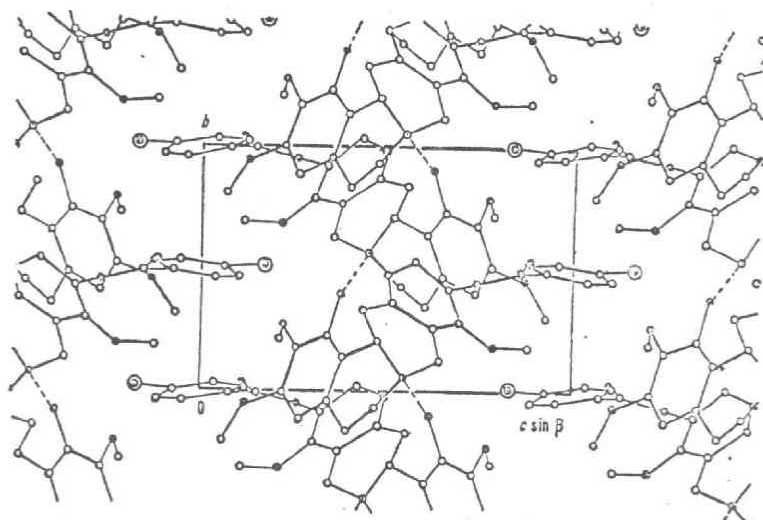


Figure 8 The crystal structure projected along the a axis

⊙ Br ○ C ● O ● N

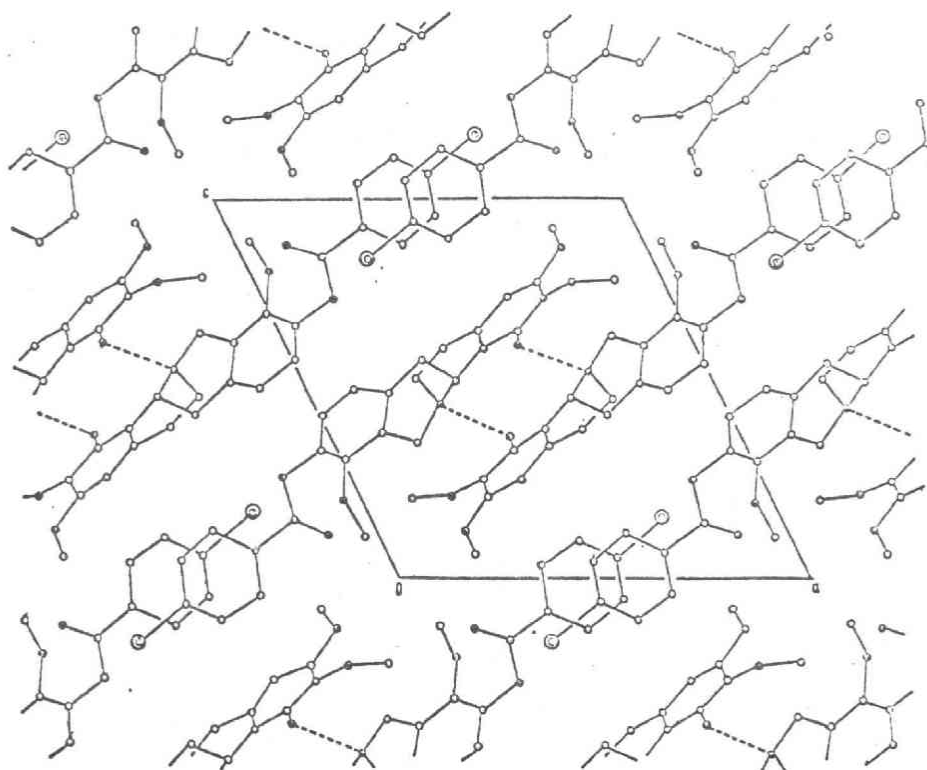


Figure 9 The crystal structure projected along the b axis

結

論

ケシ科 (Papaveraceae) *Corydalis* 属植物の alkaloid 成分は産地、生育期の変化により著しく変動するという事実より近年 chemotaxonomy の面からも興味の対象となっている。今回、ミヤマキケマン、ムラサキケマンの2種の *Corydalis* 属植物の塩基成分を検討した結果、数種の新塩基とともに morphinandienone alkaloid である pallidine および sinoacutine の単離に成功した。pallidine は (+)-reticuline の *para-para* coupling により生合成されたものと考えられ、天然界よりの単離は今回が初めてであり、amurine および flavinantine への biogenesis の gap をうめる alkaloid として重要な位置を占めるものである。また (+)-reticuline の *ortho-papa* coupling により生合成される sinoacutine と同時に得られることは生合成的に非常に興味深く、*Corydalis* 属から morphinandienone alkaloid が単離されたのは著者の場合が最初である。

ミヤマキケマンの主塩基は capaurine, capaurimine, kikemanine をはじめとする protoberberine alkaloid であり、capaurimine に対しては Manske らの提出した構造式を、全合成、さらには X 線解析を用いることにより訂正した 9 位にメトキシ基、10 位に水酸基を有する protoberberine alkaloid の合成に関しては Mannich 反応を用いる一般合成法を開拓した。さらにこの反応を用いて kikemanine および capaurimine を全合成した。

また、benzophenanthridine alkaloid である corynoline の X 線解析を行ない、その構造決定とともに conformation を検討した。benzophenanthridine alkaloid には抗腫瘍作用を有するものが知られており、苦味健胃あるいは血圧降下作用を有する protoberberine が前駆体であるということを考え合わせそれらの三次元構造より導かれる構造活性相関は今後の検討すべき興味ある問題である。

謝

辞

本研究に際し終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました東北大学教授亀谷哲治先生に謹んで感謝いたします。また本研究に御指導、御協力を賜った高野誠一教授、福本圭一郎助教授、小笠原国郎助教授、渋谷皓助教授、井原正隆博士、根本英雄博士はじめ東北大学薬学部薬品製造学教室の諸氏、元素分析、核磁気共鳴スペクトルおよび質量スペクトル測定の労をとられた東北大学薬学部中央分析室の諸氏に感謝します。また植物鑑定に御尽力をいただきました本学部竹本常松教授ならびに理学部生物学科相馬寛吉助教授に感謝します。さらに貴重な sample を恵与下さった Waterloo 大学の R. H. F. Manske 教授ならびに九州大学薬学部西岡五夫教授に謝意を表します。

第4章 実験の部

第1節 第1章第1節の実験

塩基の抽出、分離

風乾したミヤマキケマンの全草4.0kgを熱MeOHにて三回抽出し、濃縮すると暗褐色飴状物としてエキス398gを得。これに3% HCl溶液2ℓを加え70°にて15min加温する。冷後、汙過して不溶物を除去し、汙液をEt₂Oにて数回抽出洗浄。水層はconc. NH₄OHにてアルカリ性としCHCl₃抽出。CHCl₃層は水洗、Na₂SO₄乾燥。溶媒を留去し得られた暗褐色飴状物14gに3% HCl溶液200mlを加え、さらにEt₂Oにて数回抽出。水層を10% NaOH溶液にて処理し、常法に従い非フェノール性、フェノール性塩基に分離した。

非フェノール性塩基3.2gをsilica gel 100gを用いCHCl₃を流出液としてカラムクロマトグラフィーに付し、各流出量を100mlずつ分取した。

Fraction 3-8を濃縮して得られる微黄色粉末をMeOHより再結晶すると無色プリズム晶として(+)tetrahydropalmatine 1150mgを得た。mp 142-143°, $[\alpha]_D^{20} -28.0^\circ$ (c 0.121, EtOH) [lit.²⁹⁾ mp 141-142°, $[\alpha]_D^{25} -255.2^\circ$ (MeOH)], 標品とIR, NMRスペクトルおよびTLCにて同定した。

Fraction 9-10より得られた粉末150mgをalumina 20gを用い、benzene-CHCl₃ (1:1 v/v)を流出液としてカラムクロマトグラフィーに付すと無色粉末を得。これを146-150°/5mmで昇華により精製後、AcOEtより再結晶し新塩基であるcorydalaetam 60mgを無色針状晶として得。mp 172-174°, (lit.³¹⁾ mp 176-177.5°), Anal. Calcd. C₆H₉NO: C, 64.86; H, 8.14; N, 12.61. Found: C, 64.95; H, 8.31; N, 12.36.

Fraction 11-17を濃縮して得られる粉末をMeOHより再結晶すると無色プリズム晶としてprotopine 995mgを得た。mp 207-208°, $[\alpha]_D^{25} 0^\circ$ (lit.³⁰⁾ mp 207-208°), IR_{max}^{CHCl₃ cm⁻¹}: 1685 (C=O), NMR (CDCl₃), ppm: 1.92 (3H, s, NCH₃), 2.55 (2H, m, NCH₂CH₃), 2.88 (2H, m, PhCH₂CH₂), 3.58 (2H, s, NCH₂Ph), 3.78 (2H, s, COCH₂Ph).

フェノール性塩基8.2gはsilica gel 250gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、Fraction 1-15はCHCl₃, 16-18まではCHCl₃-MeOH (99:1 v/v), 19-24はCHCl₃-MeOH (98:2 v/v)を流出液として各流出量を500mlずつ分取した。

Fraction 2-4を濃縮して得られる淡黄色粉末をMeOH-Et₂Oより再結晶し無色プリズム晶としてcapaurine 630mgを得た。mp 163-164°, $[\alpha]_D^{27} -28.4^\circ$ (c 0.133, CHCl₃) [lit.¹²⁾ mp 164°, $[\alpha]_D^{27} 1^\circ$ (CHCl₃)], NMR (CDCl₃) ppm: 3.78 (9H, s, 3×OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 6.28 (1H, s, C₄-H), 6.81 (2H, s, C_{11,12}-H), 本物質のIR, NMRスペクトルおよび

TLCはすべて標品と一致し、混融試験においても融点降下を示さなかった。

Fraction 5-6からはcorydalactamとkikemanineの混合物350mgが得られ、さらにこれをalumina 40gを用いて再クロマトグラフィーを行なった。この際Fraction 1-12はCHCl₃-benzene (1:1 ∇_v), 12-24はCHCl₃-benzene (7:3 ∇_v)を流出液とし、各流出量を100mlずつ分取した。Fraction 5-10からはcorydalactam 90mgが得られ、融点ならびに各諸性質もフェノール性塩基より得られた標品と一致した。またFraction 18-24から得られる淡黄色粉末をCHCl₃-MeOHより再結晶すると無色板状晶としてkikemanine 147mgを得た。mp 177-178°, $[\alpha]_D^{18}$ -28.7° (c 0.132, CHCl₃), IR $\frac{CHCl_3}{max \text{ cm}^{-1}}$: 2690-2800 (Bohlmann band), NMR (CDCl₃) ppm: 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.82 (6H, s, 2×OCH₃), 6.60 (1H, s, aromatic proton), 6.37 (3H, s, aromatic protons), Mass. m/e 341 (M⁺), 340, 326, 192, 190, 150, 135, ORD: $[\phi]_{300}$ -5.880°, $[\phi]_{275}$ -12.800°_{tr}, $[\phi]_{270}$ -11.420°pk, $[\phi]_{236}$ -3.6330°_{tr}, $[\phi]_{225}$ -13.840°pk, CD: $[\theta]_{290} 0^\circ$, $[\theta]_{280}$ -1.250°, $[\theta]_{275} 0^\circ$, $[\theta]_{250} 0^\circ$, $[\theta]_{231}$ -2.2840°, Anal. Calcd. C₂₀H₂₃NO₄: C, 70.34; H, 6.76; N, 4.10. Found: C, 70.19; H, 6.95; N, 4.18.

Fraction 7-11を濃縮して得られる粉末をMeOHより再結晶し無色プリズム晶としてcapaurimine 2350mgを得た。mp 212°, $[\alpha]_D^{15}$ -282° (c 0.124, CHCl₃) [lit.¹²], mp 212° $[\alpha]_D^{24}$ -28.7° (CHCl₃)。本物質のIR, NMRスペクトルおよびTLCはManske教授より恵与された標品と一致し、また混融試験においても融点降下を示さなかった。

Fraction 15-17より黄色飴状物310mgを得。これをalumina 30gを用いてCHCl₃-benzene (1:1 ∇_v)を流出液とし再クロマトグラフィーを行なうと淡黄色粉末を得。MeOH-Et₂Oより再結晶し無色プリズム晶として190mgを得。mp 198-199°, $[\alpha]_D^{18}$ -113° (c 0.127, EtOH) [lit.³²], mp 197-198°, $[\alpha]_D^{18}$ -115° (MeOH), IR, NMR, Mass スペクトルおよびTLCにて標品のsinoacutineと同定。

Fraction 18-19を濃縮して得られる褐色飴状物をalumina 15gを用い、CHCl₃を流出液として再クロマトグラフィーを行なうと黄色粉末が得られる。EtOHより再結晶し無色針状晶として(+)isoboldine 35mgを得。mp 123-124°, $[\alpha]_D^{20}$ +6.2° (c 0.114, CHCl₃) [lit.³²], mp 121-123°, $[\alpha]_D$ +65.3° (CHCl₃), ORD: $[\phi]_{330}$ -6.350°, $[\phi]_{320}$ -12.700°_{tr}, $[\phi]_{292}$ +20.430°pk, $[\phi]_{286}$ +19.040°_{tr}, $[\phi]_{251}$ +99.980°pk, $[\phi]_{232}$ -5.2370°_{tr}, CD: $[\theta]_{330} 0^\circ$, $[\theta]_{306}$ -20.940°, $[\theta]_{289}$ -13.090°, $[\theta]_{280}$ +17.020°, $[\theta]_{259} 0^\circ$, $[\theta]_{240}$ +109.950°, $[\theta]_{228} 0^\circ$, 本物質のIR, NMRスペクトルおよびTLCはすべて標品と一致した。

Fraction 20-24からは黄色飴状物350mgを得、これをalumina 40gを用いCHCl₃を流出液として再クロマトグラフィーを行なうと淡黄色シロップ状としてpallidine 135mgを得、 $[\alpha]_D^{18}$

-3.2° (c 0.160, EtOH), ORD: $[\phi]_{340}+1,250$ tr, $[\phi]_{311}+93.0^\circ$ pk, $[\phi]_{287}-9.13^\circ$ tr, $[\phi]_{270}-2,800^\circ$ pk, $[\phi]_{254}-1,277^\circ$ tr, CD: $[\theta]_{330}0^\circ$, $[\theta]_{331}-41.0^\circ$, $[\theta]_{326}0^\circ$, $[\theta]_{298}+4.74^\circ$, $[\theta]_{288}0^\circ$, $[\theta]_{280}-3,090^\circ$, $[\theta]_{264}+1,850^\circ$, $[\theta]_{260}0^\circ$. IR CHCl_3 cm^{-1} : 3500 (OH), 1666, 1643, 1642 (cyclohexadienone), UV MeOH μ : 235 (log ϵ 4.08), 283 (log ϵ 3.81), NMR (CDCl₃) ppm: 2.37 (3H, s, NCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 6.29 (1H, s, C₃-H), 6.77 (1H, s, C₅-H), 6.33 (1H, s, C₁-H), 6.68 (1H, s, C₄-H), Mass m/e 327, 312, 299, 284, 270, 268, 242. 本物質の IR, NMR, UV, Mass スペクトルおよび TLC は β -pallidine (isosalutaridine³²) とすべて一致した。

Corydalactam の接触還元

corydalactam 150 mg を MeOH 5 ml に溶解し PtO₂ 20 mg を用いて H₂ 気流中接触還元に付し、約 1.2 当量の H₂ を吸収させたのち、触媒を濾過し溶媒を留去。残留物を 36-37/1 mm にて昇華精製する。鱗片状晶として dihydro 誘導体 35 mg を得。mp 38-39° (lit.³¹) mp 47.5-49°; lit.⁵³) 37-38°), Anal. Calcd. C₆H₁₁NO: C, 63.71; H, 9.82; N, 12.40. Found: C, 63.32, H, 10.14; N, 12.61.

O-Methylpallidine

pallidine 10 mg を MeOH 5 ml に溶解し, CH₂N₂ の Et₂O 溶液 (*p*-toluenesulfonyl-*N*-methyl-*N*-nitrosoamide 5 g より製す) を加え室温にて 1 夜放置。過剰の溶媒および CH₂N₂ を留去し黄色飴状物を得。これを silica gel 1 g を用い CHCl₃ を流出液としてカラムクロマトグラフィーに付すとシロップ状として O-methylpallidine 5 mg を得。本物質の IR, UV スペクトルおよび TLC は O-methylflavinantine と一致し, ORD, CD 曲線は対掌を示した。ORD: $[\phi]_{330}+2,330^\circ$, $[\phi]_{316}+3,890^\circ$ pk, $[\phi]_{287}-9,980^\circ$ tr, $[\phi]_{269}-5,630^\circ$ pk, $[\phi]_{240}-1,972^\circ$ tr, CD: $[\theta]_{320}^{12}0^\circ$, $[\theta]_{296}^{12}+5,580^\circ$, $[\theta]_{283}0^\circ$, $[\theta]_{274}-2,340^\circ$, $[\theta]_{267}0^\circ$, $[\theta]_{263}+1,570^\circ$, $[\theta]_{260}0^\circ$.

O-acetyl-pallidine

pallidine 50 mg, Ac₂O 1 ml および乾燥ピリジン 2 ml の混合物を室温にて 2 昼夜放置。過剰の Ac₂O およびピリジンを留去後、残留物に氷水を加えて CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は 10% NH₄OH および水にて洗浄, Na₂SO₄ 乾燥。溶媒を留去し残留粉末を MeOH-Et₂O より再結晶し O-acetyl-pallidine を無色針状晶として得。mp 186-187°, $[\alpha]_D^{15}-7.56^\circ$ (c 0.099, CHCl₃). 本物質の IR, NMR スペクトルおよび TLC は O-acetyl-isosalutaridine と完全に一致した。Anal. Calcd. C₂₁H₂₃NO₅: C, 68.28; H, 6.31; N, 3.79. Found: C, 68.01; H, 6.68; N, 3.55.

四級塩の分離

ミヤマキケマンの乾燥全草 3.0 kg の MeOH エキスから第三級塩基を除いた残りの NH₄OH アルカリ性溶液は dil. HCl にて弱酸性とする (コンゴーレッド指示薬赤色)。この溶液を原料 1.0 kg に対応する量を取りライネッケ酸アンモニウム飽和水溶液 (60°C) をもはや沈殿が生じな

くなるまで加え1夜放置後、生成する赤紫色沈殿を濾取、乾燥。このライネッカート25gをMe₂COに溶解し、不溶物を濾別する。濾液にAg₂SO₄熱飽和溶液を沈殿が生成しなくなるまで加え再び濾過、濾液にBaCl₂·H₂O 約20gを加え濾過し、濾液を減圧濃縮、NaBH₄ 12gを加え水浴上1hr加温する。この液をEt₂O抽出し、Et₂O層は水洗、Na₂SO₄乾燥。溶媒を留去後、得られる褐色飴状物160mgをsilica gel 20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、各流出液を30mlずつ分取した。Fraction 1-10まではCHCl₃、11-25はCHCl₃-MeOH(99:1^{v/v})、26-35はCHCl₃-MeOH(98:2^{v/v})を流出液とした。

Fraction 7-13を濃縮し得られる粉末をMeOHより再結晶し、(+)tetrahydropalmatine 6mgを無色柱状晶として得。mp 151° (lit.⁵³), 151°)。本物質のIR, NMR, TLCおよび混融試験はすべて標品と一致した。

Fraction 14-17を同様処理しMeOHより再結晶すると(+)kikemanine 12mgを無色プリズム晶として得。mp 185° (lit.³⁵), 185-187°)。本物質も標品との直接比較により同定した。

Fraction 18-26からは(+)capaurimine 20mgを無色プリズム晶として得。mp 212° (lit.⁵⁴), 212°)。本物質のIR, NMR, TLCは標品とすべて一致し、混融試験においても融点降下は示さず。

第2章 第1章第2節の実験

塩基の抽出、分離

風乾したムラサキケマンの全草1.39kgを細断し、熱MeOHにて3回抽出する。MeOHを濃縮して得られる暗褐色飴状物240gを3% HCl溶液1.5ℓに溶解し、70°にて15min加温後、Et₂O可溶部を除去する。水層はconc. NH₄OHにてアルカリ性としCHCl₃抽出。CHCl₃層は水洗、Na₂SO₄乾燥。溶媒を留去し、得られる褐色飴状物125gをさらに3% HCl溶液200mlに溶解する。Et₂O可溶部を除去した後、水層は10% NaOH溶液にてアルカリ性としEt₂O層は水洗、Na₂SO₄乾燥。溶媒を留去し非フェノール性塩基として褐色飴状物6.9gを得。アルカリ層はNH₄ClにてNH₄OHアルカリ性(pH 6に補正)としCHCl₃抽出。CHCl₃層は水洗、Na₂SO₄乾燥。溶媒を留去し、フェノール性塩基として暗褐色飴状物に1.1gを得。

フェノール性塩基1.1gはsilica gel 60gを用いカラムクロマトグラフィーに付し、Fraction 1-14はCHCl₃、15-26はCHCl₃-MeOH(99:1^{v/v})、27-49はCHCl₃-MeOH(98:2^{v/v})、50-61はCHCl₃-MeOH(95:5^{v/v})を流出液として、各流出量を100mlずつ分取した。Fraction 27-31を濃縮し褐色飴状物180mgを得。IRスペクトルにおいてcyclohexadienoneの吸収を示した。これをalumina 20gを用いて再クロマトグラフィーに付し、CHCl₃-benzene(1:1^{v/v})流出部を濃縮して得られる黄色粉末をMeOH-Et₂Oより再結晶し sinoacutine(14) 45mgを無色プリズム晶として得。mp 198-199°, $[\alpha]_D^{25}$ -114°

(c 0.5, MeOH), 本物質の IR, NMR スペクトルおよび TLC は標品と完全に一致した。

Fraction 37-44 を濃縮すると褐色飴状物 250mg を得。これを alumina 25 mg を用いて再クロマトグラフィーに付し, CHCl_3 流出部を濃縮すると pallidine (13) 52 mg を淡黄色シロップ状として得。本物質の IR, NMR スペクトルおよび TLC は標品と完全に一致した。また常法に従い acetyl 化し *O*-acetyl pallidine として標品と混融試験を行ない融点降下を認めず。

非フェノール性塩基 5 g は silica gel 200 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し, Fraction 1-18 は CHCl_3 , 19-25 は CHCl_3 -MeOH (99:1 v/v), 26-33 は CHCl_3 -MeOH (98:2 v/v) を流出液として各流出量を 300 ml ずつ分取した。

Fraction 4 を濃縮して得られる粉末を MeOH より再結晶し, *O*-acetyl corynoline (36) を無色板状晶として得。mp 159-160° (lit.²⁴) mp 159-160°, Mass^{m/e} 409 (M^+), 366, 349, 334, 318, 202, 190, 176, 162. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 67.46; H, 5.67; N, 3.39. Found: C, 67.58; H, 5.74; N, 3.26.

Fraction 5-7 を濃縮して得られる粉末を MeOH より再結晶し corynoline (34) 1.32 g を無色板状晶として得。mp 217-218° (lit.²⁴) mp 216-217°, Mass^{m/e} 367 (M^+), 349, 334, 318, 202, 190, 176, 162. Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 68.66; H, 5.76; N, 3.79. Found: C, 68.71; H, 5.94; N, 3.74. 常法に従い acetyl 化を行ない *O*-acetyl corynoline (36) を得。mp 159-160°. 本物質の IR, NMR スペクトルおよび TLC は標品と完全に一致した。

Fraction 8 を濃縮して得られる粉末を MeOH より再結晶し isocorynoline (34) 15 mg を無色針状晶として得。mp 234-235°, $[\alpha]_D^{25} + 12.5^\circ$ (c 0.12, MeOH) ($[\alpha]_D^{25}$)⁵⁵ mp 235-236°, $[\alpha]_D^{25} + 112.02^\circ$ (CHCl_3)], NMR (CDCl_3) ppm: 1.10 (3H, s, $\text{C}_{12}\text{-CH}_3$), 2.49 (3H, s, NCH_3), 5.88 (2H, s, OCH_2O), 5.94 (2H, s, OCH_2O), 6.88 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.15 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$), Mass^{m/e} 367 (M^+), 349, 334, 318, 307, 202, 190, 176, 162. 本物質の IR スペクトルは標品と完全に一致し, 混融試験においても融点降下を認めなかったことより isocorynoline と同定した。常法に従い acetyl 化を行ない *O*-acetyl isocorynoline を得。mp 210-211°, $[\alpha]_D^{25} + 6.28^\circ$ (c 0.33, CHCl_3) NMR (CDCl_3) ppm: 1.17 (3H, s, $\text{C}_{12}\text{-CH}_3$), 1.75 (3H, s, COCH_3), 2.50 (3H, s, NCH_3), 5.90 (2H, s, OCH_2O), 5.93 (2H, s, OCH_2O), 6.55 (1H, s, aromatic proton), 7.19 (1H, s, aromatic proton), 6.71 (2H, s, aromatic protons). 本物質の IR, NMR スペクトルは標品と完全に一致した。

Fraction 10-20 を濃縮して得られる粉末を MeOH より再結晶し corynoloxine (35) 55 mg を無色柱状晶として得。mp 209-210° (lit.²⁴) mp 209-210°, Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 69.06; H, 5.27; N, 3.87. Found: C, 69.14; H, 5.39; N, 4.04.

Fraction 23-28 を濃縮すると褐色シロップ 120 mg を得。これを alumina 10 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 流出部を濃縮すると粉末を得。MeOH より再結晶し corycavine

(37) 90 mg を無色粉末として得。mp 221–222°, IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$: 1655 (C=O), NMR (CDCl₃) ppm: 1.34 (3H, d, J=7.5 Hz, C₃-CH₃), 1.81 (3H, s, NCH₃), 5.88 (4H, s, 2×OCH₂O), 6.60 (1H, s, aromatic proton), 6.91 (1H, s, aromatic proton), 6.73 (2H, s, aromatic protons), Mass m/e 367 (M⁺), 206, 204, 163, 162. 本物質の IR, NMR スペクトルおよび TLC は標品と完全に一致し, 混融試験においても融点降下を認めなかったことより同定した。

Fraction 30–33 を濃縮し得られる黄色粉末を MeOH より再結晶し protopine (16) 450 mg を無色プリズム晶として得。mp 207–208°. 本物質は標品とスペクトルデータが一致し, さらに融点降下を認めないことより同定した。

Corynoloxine (35) の接触還元

corynoloxine 50 mg を MeOH 20 ml に溶解し, 30% Pd–C 50 mg を用いて H₂ 気流中接触還元に付す。H₂ を約 1.2 当量吸収させた後, 触媒を濾別し溶媒を留去。得られる黄色粉末を MeOH より再結晶し corynoline 42 mg を無色板状晶として得。mp 217–218°. 本物質の IR, NMR スペクトルおよび TLC は標品と完全に一致した。

第 3 節 第 2 章 第 1 節 の 実 験

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-benzyloxy-2-bromo-5-methoxy-phenylacetamide (41)

3,4-dimethoxyphenethylamine (39) 4.5 g と methyl 4-benzyloxy-2-bromo-5-methoxyphenylacetate (40) 9 g を N₂ 気流下, 油浴中 170–180° にて 5 hr 加熱。冷後反応成績体を EtOH より再結晶し amide (41) 12 g を無色針状晶として得。mp 134–135°, IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$: 3400 (NH), 1655 (C=O), NMR (CDCl₃) ppm: 3.55 (2H, s, COCH₂Ar), 3.80 (9H, s, 3×OCH₃), 5.08 (2H, s, OCH₂Ph), Anal. Calcd. C₂₀H₂₃BrNO₅: C, 60.70; H, 5.49; N, 2.72. Found: C, 60.81; H, 5.40; N, 3.07.

1-(4-Benzyloxy-2-bromo-5-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (42)

上記 amide (41) 10 g を無水 benzene 100 ml に溶解し, POCl₃ 16 ml を加え, 防湿下, 水浴上 3 hr 加熱還流。冷後, 反応溶液を過剰の n-hexane に注ぎ室温にて 1 夜放置。析出する沈殿を MeOH–Et₂O より再結晶し (42) の塩酸塩 8 g を無色粉末として得。mp 193–194° (decomp.). IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}}$: 1650 (C=N), 1605 (C=C), Anal. Calcd. C₂₀H₂₇BrClNO₄: C, 58.49; H, 5.10; N, 2.62. Found: C, 58.87; H, 5.15; N, 3.03.

1-(4-Benzyloxy-2-bromo-5-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (43)

上記塩酸塩 7 g を MeOH 300 ml に溶解し, 室温攪拌下, NaBH₄ 6 g を少量ずつ加える。さらに室温にて 30 min 攪拌を続けた後, 溶媒を留去し残留物を CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗, K₂CO₃ 乾燥。溶媒を留去後, 残留物を CHCl₃–n-hexane より再結晶し (43) 5.6 g を無色針状晶として得。mp 115–116° (decomp.), Anal. Calcd. C₂₃H₂₉BrNO₄: C, 62.65; H, 5.67; N, 2.81. Found: C, 62.34; H, 6.16; N, 3.14.

1-(2-Bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (44)

上記 nonphenolic base (43) 7 g を conc. HCl-EtOH (1:1 v/v) 溶液 600 ml に溶解し、水浴上 3 hr 加熱還流。冷後、溶媒を留去し、残留物は NH₄OH アルカリ性とした後 CHCl₃ 抽出。有機層は水洗、K₂CO₃ 乾燥。溶媒を留去し淡黄色飴状物を得。IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3500 (OH), NMR (CDCl₃) ppm: 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.82 (6H, s, 2 × OCH₃), 6.55 (1H, s, aromatic proton), 6.63 (1H, s, aromatic proton), 6.70 (1H, s, aromatic proton), 6.86 (1H, s, aromatic proton)。常法に従い HCl gas 飽和 Et₂O 溶液にて (44) の塩酸塩を得。MeOH-Et₂O より再結晶し無色針状晶を得。mp 229-231° (decomp.), Anal. Calcd. C₁₉H₂₃BrClNO₄ · 0.5 H₂O: C, 50.33; H, 5.30; N, 3.09. Found: C, 50.29; H, 5.62; N, 2.93. Mass スペクトルにおいて分子量を決定した。Mass m_e 444 (M⁺).

1-(2-Bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinoline (45)

(a) (44) 500 mg を AcOH 60 ml に溶解し、37% HCHO 60 ml を加えて油浴中 160° にて 3 hr 加熱還流。冷後 conc. NH₄OH にてアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗、K₂CO₃ 乾燥。溶媒を留去後、残留物を MeOH より再結晶し (45) 320 mg を無色針状晶として得。mp 157-159°, IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3500 (OH), 2760 (NCH₃), NMR (CDCl₃) ppm: 2.55 (3H, s, NCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 6.02 (1H, s, aromatic proton), 6.45 (1H, s, aromatic proton), 7.08 (1H, s, aromatic proton), Anal. Calcd. C₂₀H₂₄BrNO₄: C, 56.90; H, 5.69; N, 3.32. Found: C, 56.63; H, 5.47; N, 3.60.

(b) (44) 300 mg を MeOH 20 ml に溶解し、37% HCHO 1 ml を加えて水浴上 30 min 加熱還流。室温に冷却後、攪拌下 NaBH₄ 3 g を少量ずつ加える。攪拌はさらに 1 hr 続けた後、溶媒を留去し残留物を NH₄OH アルカリ性として Et₂O 抽出。Et₂O 層は水洗、K₂CO₃ 乾燥。溶媒留去後、残留物を MeOH より再結晶し無色針状晶を得。本物質の融点、IR、NMR スペクトルおよび TLC は別途合成品と完全に一致した。

4-Benzoyloxy-3-hydroxyphenylacetic acid (46)

4-benzoyloxy-3-tosyloxybenzyl cyanide⁵⁸⁾ 40 g を EtOH 300 ml に溶解し、20% KOH 溶液 300 ml を加えて 12 hr 加熱還流。冷後、溶媒を留去し、残留物を水で希釈して benzene で抽出洗浄。水層を conc. HCl にて酸性とし CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗、Na₂SO₄ 乾燥。溶媒を留去後、残留物を benzene-ligroin より再結晶しカルボン酸 (46) 18 g を無色鱗片状晶として得。mp 99-100°, IR $_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 3500 (OH), 1703 (C=O), Anal. Calcd. C₁₅H₁₄O₄:

C, 69.75; H, 5.46. Found: C, 69.52; H, 5.45.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-benzyloxy-3-hydroxyphenylacetamide (47a)

3,4-dimethoxyphenethylamine (39) 3 g と 4-benzyloxy-3-hydroxyphenylacetic acid (46) 2.5 g を N_2 気流下, 油浴中 170–180° にて 3 hr 加熱溶融する。冷後, 反応成績体を $CHCl_3$ -*n*-hexane より再結晶し amide (47) 4.5 g を無色葉状晶として得。mp 124–126°, $IR_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3505 (OH), 3400 (NH), 1655 (C=O), NMR ($CDCl_3$) ppm: 3.35 (2H, s, $COCH_2Ar$), 3.76 (6H, s, $2 \times OCH_3$), 5.02 (2H, s, OCH_2Ph), Anal. Calcd. $C_{25}H_{27}NO_5$: C, 71.24; H, 6.46; N, 3.32. Found: C, 70.83; H, 6.20; N, 3.07.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-benzyloxy-3-ethoxycarbonyloxyphenylacetamide (47b)

上記 amide (47a) 3 g を benzene 200 ml に溶解し, 室温攪拌下, triethylamine 1 g を加え, ethyl chloroformate 1.2 g を少量ずつ滴下する。室温にてさらに 2 hr 攪拌を行なった後, benzene 層を水洗, 5% HCl 溶液および水で洗浄後, Na_2SO_4 乾燥。溶媒を留去後, 残留物を EtOH より再結晶し nonphenolic amide (47b) 3.4 g を無色針状晶として得。mp 135–137°, $IR_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3400 (NH), 1755 (C=O), 1655 (C=O), NMR ($CDCl_3$) ppm: 1.30 (3H, t, $J=8$ Hz, OCH_2CH_3), 3.40 (2H, s, OCH_2Ar), 3.80 (6H, s, $2 \times OCH_3$), 4.23 (2H, q, $J=8$ Hz, OCH_2CH_3), 5.05 (2H, s, OCH_2Ph), Anal. Calcd. $C_{28}H_{31}NO_7$: C, 68.14; H, 6.33; N, 2.84. Found: C, 68.37; H, 6.34; N, 2.99.

1-(4-Benzyloxy-3-ethoxycarbonyloxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (48)

上記 amide (47b) 3.2 g を無水 benzene 50 ml に溶解し, $POCl_3$ 5 ml を加え防湿下, 水浴上 3 hr 加熱還流。冷後, 反応溶液を過剰の *n*-hexane 中に注ぎ室温にて 1 夜放置。析出する沈殿を MeOH-Et₂O より再結晶し (48) の塩酸塩 3 g を淡黄色針状晶として得。mp 222–224° (decomp.), Anal. Calcd. $C_{25}H_{30}ClNO_6$: C, 65.68; H, 5.90; N, 2.73. Found: C, 65.39; H, 6.06; N, 3.07.

1-(4-Benzyloxy-3-hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (49)

上記塩酸塩 2.8 g を MeOH 200 ml に溶解し, 室温攪拌下, $NaBH_4$ 3.5 g を少量ずつ加える。さらに反応溶液は水浴上にて 1 hr 加熱還流する。冷後, 減圧下溶媒を留去し, 3% NaOH 溶液 150 ml に残留物を溶解する。さらに NH_4Cl と処理した後, $CHCl_3$ 抽出。 $CHCl_3$ 層は水洗, K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去後, 得られる粉末を MeOH より再結晶し (49) 1.8 g を無色針状晶として得。mp 146–147°,

IR CHCl_3 cm^{-1} : 3505 (OH), NMR (CDCl₃) ppm: 3.22 (3H, s, OCH₃), 3.27 (3H, s, OCH₃), 4.92 (2H, s, OCH₂Ph), *Anal.* Calcd. C₂₅H₂₇NO₄: C, 74.05; H, 6.70; N, 3.45. Found: C, 73.97; H, 6.71; N, 3.59. 常法に従い塩酸塩とし MeOH より再結晶して無色粉末を得。mp 229–231° (decomp.), *Anal.* Calcd. C₂₅H₂₅ClNO₅: C, 67.87; H, 6.33; N, 3.17. Found: C, 67.46; H, 6.46; N, 2.87.

10-Benzyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-11-hydroxy-2,3-dimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (51)

(a) 化合物 (49) とホルマリンとの加熱。上記 (49) の塩酸塩 300mg を EtOH 5 ml に溶解し、水 8 ml および 37% HCHO 8 ml を加え水浴上 3 hr 加熱還流。冷後、溶媒を留去し残留物を NH₄OH アルカリ性とした後 AcOEt 抽出。有機層は水洗、K₂CO₃ 乾燥。溶媒を留去後、残留物を MeOH より再結晶し (51) 240mg を無色針状晶として得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 3505 (OH), 2720–2800 (Bohlmann band), NMR (CDCl₃) ppm: 3.82 (3H, s, OCH₂Ph), 3.86 (3H, s, OCH₃), 5.03 (2H, s, OCH₂Ph), 6.58 (2H, s, aromatic protons), 6.69 (2H, s, aromatic protons), *Anal.* Calcd. C₂₆H₂₇NO₄: C, 74.80; H, 6.52; N, 3.36. Found: C, 74.61; H, 6.63; N, 3.30.

(b) 混合物 (50) および (51) よりの分離。上記 (49) の塩酸塩 500mg を MeOH 60 ml に溶解し、水 40 ml を加え 5% NaHCO₃ 溶液にて pH 6.4 に補正する。さらに 37% HCHO 20 ml を加えた後、再び反応溶液を 5% NaHCO₃ 溶液にて pH 6.4 に補正し、室温にて 16 hr 放置。溶媒を留去後、残留物に水を加え 5% NaHCO₃ 溶液にてアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗、K₂CO₃ 乾燥。溶媒を留去し淡紅色飴状物 480mg を得。これを silica gel 15g を用い、CHCl₃ を流出液としてカラムクロマトグラフィーに付し、各流出量を 50 ml ずつ分取する。Fraction 5–8 を濃縮し得られる淡黄色粉末を MeOH より再結晶し (50) 250mg を無色針状晶として得。mp 112–113°, IR CHCl_3 cm^{-1} : 3505 (OH), 2720–2800 (Bohlmann band), NMR (CDCl₃) ppm: 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.98 (2H, s, OCH₂Ph), 6.56 (1H, s, aromatic proton), 6.64 (1H, s, aromatic proton), 6.70 (2H, s, C_{11,12}-H), *Anal.* Calcd. C₂₆H₂₇NO₅: C, 74.80; H, 6.52; N, 3.36. Found: C, 74.65; H, 6.34; N, 3.35.

Fraction 10–12 を濃縮して得られる淡黄色粉末を MeOH より再結晶し (51) 160mg を無色針状晶として得。mp 156–157°. IR, NMR スペクトルは別途合成品と完全に一致した。

10-Benzyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,9-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (52)

上記 phenolic base (50) 180mg を THF 3 ml に溶解し、CH₂N₂ の Et₂O 溶液 (p-toluene-sulfonyl-N-methyl-N-nitrosoamide 5g より製す) を加えて室温にて 1 夜放置。過剰の

CH₂N₂ および溶媒を留去後、残留物をMeOHより再結晶し(52) 125mgを無色針状晶として得。
 mp 158–159°, IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}}$ cm^{-1} : 2720–2800 (Bohlman band), NMR (CDCl₃) ppm: 3.85
 (3H, s, OCH₃), 5.08 (2H, s, OCH₂Ph), 6.08–6.80 (4H, aromatic protons), Anal.
 Calcd. C₂₇H₂₉NO₄ · 0.33 H₂O: C, 74.14; H, 6.86; N, 3.20. Found: C, 74.35; H, 6.68; N,
 3.46. 分子量はMass スペクトルより決定した。Mass m/e 431 (M⁺).

10-Benzyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (53)

上記 phenolic base (51) 100mgを上述したと同方法にてメチル化を行ない常法処理。MeOH
 より再結晶し(53) 75mgを無色針状晶として得。mp 166–167°, IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}}$ cm^{-1} : 2720–2800
 (Bohlmann band), NMR (CDCl₃) ppm: 3.80–3.86 (9H, 3×OCH₃), 5.05 (2H, s, OCH₂
 Ph), 6.60–6.80 (4H, aromatic protons), Anal. Calcd. C₂₇H₂₉NO₄: C, 75.15; H,
 6.77; N, 3.25. Found: C, 75.53; H, 6.68; N, 3.05.

(±)-Kikemanine (19)

nonphenolic base (52) 70mgを conc. HCl-EtOH (3:5 $\frac{\text{v}}{\text{v}}$) 溶液 8 mlに溶解し、水浴
 上にて 1.5 hr 加熱還流。冷後、溶媒を留去し、残留物を少量のMeOHに溶解して 5% NH₄OH 30 ml
 に注ぎ AcOEt 抽出。AcOEt 層は水洗、K₂CO₃乾燥。溶媒を留去後、残留物をMeOHより再結晶
 し(±)-kikemanine (19) 40mgを無色プリズム晶として得。mp 185–187° (lit.³⁶) 187.5–
 188.5°, IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}}$ cm^{-1} : 3505 (OH), 2720–2800 (Bohlmann band), NMR (CDCl₃)
 ppm: 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.82 (6H, s, 2×OCH₃), 6.60 (1H, s, aromatic proton),
 6.73 (3H, s, aromatic protons), Mass m/e 341 (M⁺), 340, 326, 192 (base peak),
 190, 150, 135. 本物質の IR, NMR, Mass スペクトルは天然 kikemanine とすべて一致し
 た。

5,6,13,13a-Tetrahydro-10-hydroxy-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (54)

nonphenolic base (53) 20mgを conc. HCl-EtOH (1:2 $\frac{\text{v}}{\text{v}}$) 溶液 6 mlに溶解し、水浴
 上 1.5 hr 加熱還流。上述同様、常法処理し、MeOHより再結晶し(54) 4 mgを無色針状晶として得。
 mp 193–195°, Mass m/e 341 (M⁺), 340, 326, 192 (base peak), 190, 150, 135.

(±)-Norcoralydine (7)

上記 phenolic base (54) 3 mgを CH₂N₂ の Et₂O 溶液 (p-toluenesulfonyl-N-methyl
 -N-nitrosoamide 3 gより製す) にてメチル化し常法処理。MeOH-Et₂Oより再結晶し、(±)-
 norcoralydine を無色針状晶として得。mp 144–145°. 本物質の IR, NMR スペクトルは標品
 と一致し、また混融試験においても融点降下を示さなかった。

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxyphenylacetamide (56)

3,4-dimethoxyphenethylamine (39) 4.5 g と methyl 5-benzyloxy-2-bromo-4-methoxyphenylacetate⁵⁰⁾ (55) 10.0 g を油浴中 170–180°C にて N₂ 気流下 5 hr 加熱熔融する。冷後、EtOH より再結晶し無色針状晶として amide (56) 12 g を得。mp 137–138°, IR CHCl_3 cm^{-1} : 3380 (NH), 1670 (C=O), *Anal.* Calcd. C₂₆H₂₈BrNO₅: C, 60.72; H, 5.51; N, 2.70. Found: C, 61.01; H, 5.78; N, 2.84.

1-(5-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (57)

上記 amide (56) 10 g を無水 benzene 100 ml に溶解し, POCl₃ 16 ml を加え水浴上 3 hr 加熱還流。冷後、反応溶液を過剰の *n*-hexane に注ぎ、室温で 1 夜放置。析出した沈殿を EtOH より再結晶し (57) の塩酸塩 9.4 g を淡黄色針状晶として得。mp 158–159°, *Anal.* Calcd. C₂₆H₂₆BrNO₄·HCl: C, 58.62; H, 5.11; N, 2.59. Found: C, 58.84; H, 5.58; N, 2.61.

1-(5-Benzyloxy-2-bromo-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3,4-dimethoxyisoquinoline (58)

上記塩酸塩 9 g を MeOH 600 ml に溶解し, NaBH₄ 6 g を少量ずつ室温にて加え、加え終った後、水浴上にて 30 min 加温する。冷後、減圧下溶媒を留去し、残留物を 5% NaOH 溶液 150 ml に溶解して CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗, K₂CO₃ 乾燥。溶媒留去後、残留物を MeOH より再結晶し (58) 8.2 g を無色針状晶として得。mp 107–108°, NMR (CDCl₃) ppm: 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 5.05 (2H, s, OCH₂Ph), 6.52 (1H, s, aromatic proton), 6.62 (1H, s, aromatic proton), 6.73 (1H, s, aromatic proton), 7.02 (1H, s, aromatic proton), *Anal.* Calcd. C₂₆H₂₈BrNO₄: C, 62.63; H, 5.66; N, 2.81. Found: C, 62.52; H, 5.98; N, 2.92.

1-(2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (59)

上記の nonphenolic base (58) 8.0 g を conc. HCl-EtOH (1:1 v/v) 600 ml に溶解し、水浴上 3 hr 加熱還流。冷後、溶媒を留去し NH₄OH アルカリ性として CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗, K₂CO₃ 乾燥。溶媒を留去後、残留物を MeOH より再結晶し (59) 4.8 g を無色針状晶として得。mp 203–204°, *Anal.* Calcd. C₁₉H₂₂BrNO₄: C, 55.89; H, 5.47; N, 3.46. Found: C, 55.76; H, 5.69; N, 3.71.

12-Bromo-5,6,13,13a-tetrahydro-9-hydroxy-2,3,10-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (60)

phenolic base (59) 4.5 g を AcOH 45 ml に溶解し, 3.7% HCHO 45 ml を加え油浴中 2 hr 加熱還流。冷後, 氷冷下 conc. NH_4OH にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出。 CHCl_3 層は水洗, K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去後, 残留物を MeOH より再結晶し (60) 2.8 g を無色針状晶として得。mp 182–184°, NMR (CDCl_3) ppm: 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.88 (3H, s, OCH_3), 6.58 (1H, s, aromatic proton), 6.90 (1H, s, aromatic proton), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$: C, 57.16; H, 5.31; N, 3.33. Found: C, 57.38; H, 5.46; N, 3.11.

5,6,13,13a-Tetrahydro-9-hydroxy-2,3,10-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (26) (schefferine)

上記 (60) 2 g を無水 THF 80 ml に溶解し, LiAlH_4 3.5 g を懸濁させた THF 100 ml 中に防湿, 攪拌下, 55° にて少量ずつ滴下する。反応溶液は同温度でさらに 3 hr 攪拌を続け, 冷後, 氷冷下, 水 10 ml にて過剰の試薬を分解する。溶媒留去後, 残留物に約 80 ml の水と過剰の NH_4Cl を加え NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出。 CHCl_3 層は水洗, K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去後, 得られた粉末を MeOH より再結晶し (±) schefferine (palmatrubine) (26) 1.3 g を無色針状晶として得。mp 147–148° (lit.⁸⁰⁾, 148°), $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 2720–2800 (Bohlmann band), NMR (CDCl_3) ppm: 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 6.54 (1H, s, aromatic proton), 6.72 (2H, s, aromatic protons), 6.75 (1H, s, aromatic proton), Mass m/e 341, 340, 326, 324, 192, 190, 135, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.53; H, 6.91; N, 4.02. Found: C, 68.22; H, 6.86; N, 3.96.

(±)-Tetrahydropalmatine

上記 schefferine 50 mg を MeOH 10 ml に溶解し, CH_2N_2 の Et_2O 溶液 (*p*-toluenesulfonyl-*N*-methyl-*N*-nitrosoamide 5 g より製す) を加え室温にて 1 夜放置。過剰の CH_2N_2 , MeOH および Et_2O を留去し, 残留物を MeOH より再結晶し (±) tetrahydropalmatine を無色針状晶として得。mp 151° (lit.²⁹), mp 151–151.5°).

第 4 節 第 2 章 第 2 節 の 実 験

N-(3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-bromo-5-ethoxy-carbonyloxy-4-methoxyphenylacetamide (66)

3-benzoyloxy-4,5-dimethoxyphenethylamine (64) 7.5 g を Et_2O 300 ml に溶解し, 氷冷攪拌下, chloride (65) (2-bromo-5-ethoxycarbonyloxy-4-methoxyphenyl-acetic acid 8 g より常法に従い製す) の Et_2O (100 ml) 溶液を少量ずつ滴下する。この際,

同時にNaHCO₃飽和溶液も滴下し、反応液は常にアルカリ性に保つ。滴下後、さらに室温にて1.5hr攪拌を続けAcOEt抽出。AcOEt層は水、5% HCl溶液、水の順で洗浄し、Na₂SO₄乾燥。溶媒を留去後、残留物をCHCl₃-Et₂Oより再結晶し(66)9gを無色針状晶として得。mp 95-96°, IR^{CHCl₃}_{max}^{cm⁻¹}: 3500 (NH), 1760 (C=O), 1670 (C=O), Anal. Calcd. C₂₉H₃₂BrNO₃: C, 57.81; H, 5.35; N, 2.32. Found: C, 58.04; H, 5.17; N, 2.32.

Mixture of 8-Benzylloxy-6,7-dimethoxy-(67a) and 6-Benzylloxy-7,8-dimethoxy-1-(2-bromo-5-ethoxycarbonyloxy-4-methoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline (67b)

上記amide (66)8gを無水benzene 50mlに溶解し、POCl₃ 20mlを加え防湿下、水浴上にて3 hr加熱還流。冷後、反応溶液は過剰のn-hexaneに注ぎ室温にて1夜放置。(67a)と(67b)の塩酸塩が沈殿したが結晶化困難。IR^{CHCl₃}_{max}^{cm⁻¹}: 1650 (C=N).

Mixture of 8-Benzylloxy-6,7-dimethoxy-(68a) and 6-Benzylloxy-7,8-dimethoxy-1-(2-bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (68b)

上記(67a)と(67b)の塩酸塩の混合物8gをMeOH 250mlに溶解し、室温攪拌下、NaBH₄ 5gを少量ずつ加える。反応液はさらに1 hr水浴上にて加熱還流し、冷後、減圧下溶媒を留去。残留物を5% NaOH溶液と処理しEt₂O可溶部を除去。水層を過剰のNH₄Clと処理してNH₄OHアルカリ性としCHCl₃抽出。CHCl₃層は水洗、K₂CO₃乾燥。溶媒を留去し淡紅色飴状物7gを得。

Mixture of 1-Benzylloxy-2,3,10-trimethoxy-(69a) and 3-Benzylloxy-1,2,10-trimethoxy-12-bromo-9-hydroxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (69b)

上記(68a)と(68b)の混合物5gをAcOH 40mlに溶解し、37% HCHO 40mlを加えて油浴中3 hr加熱還流。冷後、NH₄OHにてアルカリ性としCHCl₃抽出。CHCl₃層は水洗、K₂CO₃乾燥。溶媒を留去し(69a)と(69b)の混合物4.8gを淡黄色飴状物として得。IR^{CHCl₃}_{max}^{cm⁻¹}: 3500 (OH), NMR(CDCl₃) ppm: 3.78-3.98 (18H, 6×OCH₃), 5.08 (2H, s, OCH₂Ph), 5.15 (2H, d, J=2.5 Hz, OCH₂Ph), 6.47 (1H, s, aromatic proton), 6.40 (1H, s, aromatic proton), 6.92 (1H, s, aromatic proton), 6.94 (1H, s, aromatic proton).

Mixture of 1-Benzylloxy-9-hydroxy-2,3,10-trimethoxy-(70a) and 3-Benzylloxy-9-hydroxy-1,2,10-trimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (70b)

上記(69a)と(69b)の混合物4gを50% AcOH 40mlに溶解し、Zn 4gを加えて油浴中6 hr加熱還流。冷後、不溶物を濾別し、濾液はNH₄OHアルカリ性とした後、CHCl₃抽出。CHCl₃層は

水洗, K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去し(70a)と(70b)の混合物2.6gを淡黄色シロップ状として得。

$IR_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3500 (OH), NMR($CDCl_3$) ppm: 6.50 (1H, s, aromatic proton), 6.52 (1H, s, aromatic proton), 6.62 (2H, d, $J=8Hz$, aromatic protons), 6.75 (2H, d, $J=8Hz$, aromatic protons).

Mixture of 1-Benzoyloxy-2,3,9,10-tetramethoxy-(71a) and 3-Benzoyloxy-1,2,9,10-tetramethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-di-benzo[a, g] quinolizine (71b)

上記混合物(70a)と(70b) 2gを MeOH 10mlに溶解し, CH_2N_2 の Et_2O 溶液(nitroso-methylurea 5gより製す) 200mlを加え室温にて2 昼夜放置。過剰の CH_2N_2 , MeOHおよび Et_2O を留去し, 残留物を benzene を流出液として alumina カラムクロマトグラフィーに付すと non-phenolic base(71a)と(71b)の混合物1.6gを淡褐色飴状物として得。NMR($CDCl_3$) ppm: 6.47 (1H, s, aromatic proton), 6.50 (1H, s, aromatic proton), 6.70 (4H, s, aromatic protons).

(±)-Capaurine (17)

上記(71a)と(71b)の混合物1.5gを conc. $HCl-EtOH$ (1:1 V/V) 溶液40mlに溶解し, 水浴上1.5 hr 加熱還流。冷後, 溶媒を留去し, 残留物を少量の MeOH に溶解して5% NH_4OH 中に注ぎ $CHCl_3$ 抽出。 $CHCl_3$ 層を水洗, K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去しシロップ800mgを得。本混合物は silica gel 薄層クロマトグラフィーにおいて $CHCl_3-MeOH$ (10:1 V/V) 溶液を展開液として使用すると2 spotsを示す。さらに silica gel カラムクロマトグラフィーにて $CHCl_3$ を流出液として各流出量を25mlずつ分取すると Fraction 1-6 からは(±)-capaurine 300mgを得。Fraction 10-15 からはその isomer (72) 300mgを得。それぞれの Rf 値は(±)-capaurine が0.74, isomer が0.48であった。(±)-capaurine は MeOH より再結晶し無色針状晶として得。mp 205-207°(lit.³⁰ mp 208°), NMR($CDCl_3$) ppm: 3.83 (9H, s, $3 \times OCH_3$), 3.88 (3H, s, OCH_3), 6.25 (1H, s, C_4-H), 6.80 (2H, s, $C_{11,12}-H$), Anal. Calcd. $C_{21}H_{25}NO_5$: C, 67.90; H, 6.78; N, 3.77. Found: C, 67.56; H, 6.79; N, 3.74. 本物質の IR, NMR スペクトルは(±)-capaurine のそれとよく一致した。なお, isomer (72) は結晶化せず飴状物であり, 物理的諸性質は次のとおりである。NMR($CDCl_3$) ppm: 3.84 (9H, s, $3 \times OCH_3$), 3.88 (3H, s, OCH_3), 6.48 (1H, s, C_4-H), 6.80 (2H, s, $C_{11,12}-H$).

(±)-O-Methylcapaurine

(±)-capaurine 50mgを MeOH 10mlに溶解し, CH_2N_2 の Et_2O 溶液(nitrosomethylurea 3gより製す) 100mlを加え, 室温にて2 昼夜放置。常法処理し, 得られた残留物を benzene を流出液とし alumina カラムクロマトグラフィーに付す。流出した nonphenolic base を MeOH より

再結晶し (H)-O-methylcapaurine を無色針状晶として得。mp 140–142° (lit.⁴³⁾ 142°), NMR (CDCl₃) ppm: 3.84 (12H, s, 4×OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 6.43 (1H, s, C₄-H), 6.79 (2H, s, C₁₁,₁₂-H)。

第5節 第2章第3節の実験

Capaurimineの重水素交換

capaurimine (18) 50 mg, *t*-BuOK 50 mg および D₂O 1 ml を N₂ ガス中封管し 110° にて 5 hr 加熱する。冷後、反応混合物を Et₂O にて洗浄し、10% NH₄Cl 溶液にて pH 7 に補正する。CHCl₃ 抽出し、CHCl₃ 層は水洗、Na₂SO₄ 乾燥。溶媒を留去し得られる淡黄色粉末を MeOH-Et₂O にて再結晶し、無色プリズム晶として 43 mg を得。mp 211–212°, $[\alpha]_D^{10}$ -27.5° (c 0.124, CHCl₃)。

O,O-Diethylcapaurimine (82) の KMnO₄ 酸化

capaurimine 200 mg を少量の EtOH に溶解し、C₂H₄N₂ の Et₂O 溶液を加えて 2 昼夜放置。過剰の C₂H₄N₂、EtOH および Et₂O を留去し淡黄色飴状物を得。これを精製することなく次の反応に用いた。

O,O-diethyl 体 (82) を 5% HCl 溶液 55 ml に溶解し、NaHCO₃ にて中和後 KMnO₄ 600 mg を用いて室温にて 20 hr 攪拌する。過剰の試薬は少量の MeOH にて分解し熱溶液を濾過する。濾液を HCl 酸性とし Et₂O 抽出。Et₂O 層を水洗、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を留去し黄色シロップを得。これを 10% NH₄OH に溶解し、少量の CaCl₂ を加えて析出する沈殿を濾別する。濾液は HCl 酸性とし再び Et₂O 抽出。Et₂O 層を水洗、Na₂SO₄ 乾燥後、留去すると黄色シロップを得。これを過剰の 33% EtNH₂ と処理し、反応液を蒸発乾固させる。残留物をさらに 200° にて数分間減圧昇華する。145°/4 mm にて得た昇華成績体 20 mg を silica gel 2 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。CHCl₃ 流出部を濃縮後、得られる残留物を *n*-pentane より再結晶し、*N*-ethyl-4-ethoxy-3-methoxyphthalimide (83) 4 mg を無色針状晶として得。mp 83–84°, IR^{CHCl₃} cm^{-1} : 1760, 1704 (phthalimide C=O), NMR (CDCl₃) ppm: 1.25 (3H, t, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 1.50 (3H, t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 3.68 (2H, q, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 4.12 (3H, s, OCH₃), 4.15 (2H, q, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 7.04 (1H, d, J=8 Hz, C₅-H), 7.47 (1H, d, J=8 Hz, C₆-H)。

昇華した残留物をさらに silica gel カラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ 流出部を濃縮して得られる黄色シロップを再び 150°/4 mm にて昇華精製する。*n*-pentane より再結晶し、*N*-ethyl-3-ethoxy-4,5-dimethoxyphthalimide (74) 2 mg を無色針状晶として得。mp 70–72° (lit.⁴³) mp 73°, IR^{CHCl₃} cm^{-1} : 1761, 1705 (phthalimide C=O), NMR (CDCl₃) ppm: 1.25 (3H, t, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 1.45 (3H, t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 3.68 (2H, q, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.95 (3H, s, OCH₃), 4.38 (2H, q,

$J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 7.12 (1H, s, C_6-H), Mass^m/e 279.108 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 計算値: 279.110).

4-Ethoxy-3-methoxydihydrocinnamic acid (86a)

4-ethoxy-3-methoxycinnamic acid⁵³⁾ (85a) 30 g を 20% NaOH 溶液 1 l に溶解し $80-90^\circ$ にて攪拌下, Raney Ni 45 g を 1 hr を要して少量ずつ加える。さらに同温度で 30 min 攪拌を続行後, 不溶物を濾別する。濾液を conc. HCl にて酸性とし析出する沈殿を濾取し数回水洗する。希 EtOH より再結晶し (86a) 24 g を無色鱗片状品として得。mp $124-125^\circ$, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27 ; H, 7.21 . Found: C, 64.58 ; H, 7.35 .

2-Bromo-4-ethoxy-5-methoxydihydrocinnamic acid (87a)

上記カルボン酸 (86a) 18 g を AcOH 300 ml に溶解し, 無水 AcONa 10 g を加え, 室温, 攪拌下, Br_2 13.5 g の AcOH 30 ml 溶液を少量ずつ滴下する。さらに 1 hr 攪拌を続けた後, 反応溶液を水 300 ml に注ぎ, 析出する結晶を濾取。 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液, および水で洗浄し風乾する。benzene より再結晶し (87a) 16.5 g を無色針状品として得。mp $127-128^\circ$, NMR (CDCl_3) ppm: 3.82 (3H, s, OCH_3), 1.45 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4.05 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 6.78 (1H, s, C_6-H), 7.00 (1H, s, C_3-H), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$: C, 47.41 ; H, 4.86 . Found: C, 47.54 ; H, 5.01 .

4-Bromo-6-ethoxy-7-methoxy-1-indanone (88a)

上記 (87a) 15 g と PPA 150 g を防湿下, $70-80^\circ$ にて 1 hr 激しく攪拌する。反応液を氷水に注ぎ Et_2O 抽出。 Et_2O 層は水洗, Na_2SO_4 乾燥。溶媒を留去し褐色粉末を得。これを MeOH より再結晶し 1-indanone (88a) 7.9 g を淡紅色針状品として得。mp $130-131^\circ$, $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3, \text{cm}^{-1}}$: 1710 ($\text{C}=\text{O}$), NMR (CDCl_3) ppm: 3.95 (3H, s, OCH_3), 1.42 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4.06 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 7.24 (1H, s, C_5-H), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$: C, 50.56 ; H, 4.60 . Found: C, 50.69 ; H, 4.78 .

6-Ethoxy-7-methoxy-1-indanone (89a)

上記 (88a) 3.5 g を AcOH 200 ml に溶解し, 無水 AcONa 2 g を加え, 30% Pd-C 1 g を用い H_2 気流中接触還元につす。 H_2 吸収が止むまで約 1.5 hr を要した。触媒を濾別し, 溶媒を留去後, 残留物に水を注ぎ AcOEt 抽出。AcOEt 層は水洗, Na_2SO_4 乾燥。溶媒を留去後, 残留物を Et_2O より再結晶し (89a) 2.7 g を無色鱗片状品として得。mp $136-137^\circ$, $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3, \text{cm}^{-1}}$: 1700 ($\text{C}=\text{O}$), NMR (CDCl_3) ppm: 1.42 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3.96 (3H, s, OCH_3), 4.07 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 6.98 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$, aromatic proton), 7.15 (1H, , $J=8\text{ Hz}$, aromatic proton), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 69.92 , H, 6.85 . Found: C, 70.04 ; H, 6.91 .

N-Ethyl-4-ethoxy-3-methoxyphthalimide (83)

上記(89a) 2 g を水 120 ml および Me₂CO 10 ml に懸濁させ、室温攪拌下、KMnO₄ 8 g を少量ずつ加える。さらに室温にて 20 hr 攪拌後、過剰の試薬を少量の MeOH にて分解する。熱溶液を濾過し、溶媒留去。残留物を conc. HCl にて酸性とし Et₂O 抽出。Et₂O 層を水洗、Na₂SO₄ 乾燥後、留去し黄色シロップを得。これを 10 % NH₄OH に溶解し Et₂O 可溶部を除去する。水層に少量の CaCl₂ を加え析出する沈殿を濾別し、濾液を再び HCl 酸性として Et₂O 抽出。Et₂O 層を水洗、Na₂SO₄ 乾燥。溶媒を留去し得られる黄色シロップに 33 % EtNH₂ を大過剰加え、水浴上数分間加温し、200° にて数分間減圧留去する。得られた褐色シロップ 1 g を silica gel 20 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ 流出部を濃縮して得られる粉末を *n*-pentane より再結晶し(83) 155 mg を無色針状晶として得。mp 83–84°, *Anal.* Calcd. C₁₃H₁₅NO₄ : C, 62.67; H, 6.06; N, 5.61. Found : C, 62.89; H, 6.48; N, 5.75.

2-Bromo-5-ethoxy-4-methoxydihydrocinnamic acid (87b)

dihydrocinnamic acid⁶⁴) (86b) 15 g を AcOH 300 ml に溶解し、無水 AcONa 10 g を加えて、室温攪拌下、Br₂ 11 g を含む AcOH 30 ml 溶液を少量ずつ滴下する。前述した(87a)と同様処理を行ない、benzene より再結晶し(87b) 12.4 g を無色針状晶として得。mp 94–95°, NMR (CDCl₃) ppm : 1.42 (3H, t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.03 (2H, q, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 6.76 (1H, s, C₆-H), 6.97 (1H, s, C₃-H), *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₅BrO₄ : C, 47.56; H, 4.99. Found : C, 47.80; H, 4.76.

4-Bromo-7-ethoxy-6-methoxy-1-indanone (88b)

上記カルボン酸(88b) 10 g と PPA 100 g を前述した(88a)と同様処理し、得られた淡黄色粉末を MeOH より再結晶し(88b) 4.6 g を淡黄色針状晶として得。mp 116–118°, IR^{CHCl₃ max} cm⁻¹ : 1710 (C=O), NMR (CDCl₃) ppm : 1.37 (3H, t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.10 (2H, q, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 7.18 (1H, s, C₅-H), *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₃BrO₃ : C, 50.57; H, 4.62. Found : C, 50.88; H, 4.89.

7-Ethoxy-6-methoxy-1-indanone (89b)

上記 indanone (89b) 2.8 g を AcOH 150 ml に溶解し、無水 AcONa 1 g を加え、30 % Pd-C 720 mg を用いて前述した(89a)と同様操作する。常法処理し得られた粉末を Et₂O より再結晶し(89b) 2.0 g を無色針状晶として得。mp 64–65°, IR^{CHCl₃ max} cm⁻¹ : 1710 (C=O), NMR (CDCl₃) ppm : 1.42 (3H, t, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 4.22 (2H, q, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 7.13 (2H, s, aromatic protons), *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₄O₃ : C, 69.88; H, 6.86. Found : C, 69.52; H, 6.84.

***N*-Ethyl-3-ethoxy-4-methoxyphthalimide (75)**

上記(89b) 2 g を水 100 ml および Me_2CO 10 ml に懸濁し KMnO_4 8 g を用いて前述した(83)と同様操作し、常法処理する。得られた粉末を *n*-pentane より再結晶し(75) 160 mg を無色針状晶として得。mp 83–84°, $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1760, 1702 (phthalimide C=O), NMR(CDCl_3) ppm : 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, NCH_2CH_3), 1.45 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3.68 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, NCH_2CH_3), 3.93 (3H, s, OCH_3), 4.37 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 7.07 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.49 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 62.64; H, 6.04; N, 5.62. Found : C, 62.51; H, 6.12; N, 6.00.

***N*-(3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxyphenethyl)-4-benzoyloxy-3-hydroxyphenylacetamide (90a)**

3-benzoyloxy-4,5-dimethoxyphenethylamine (64) 9 g と 4-benzoyloxy-3-hydroxyphenylacetic acid (46) 8.3 g を N_2 気流下、油浴中 170–180° にて 5 hr 加熱熔融する。冷後、反応生成体を CHCl_3 に溶解して 5% HCl 溶液、水の順に洗浄。 Na_2SO_4 乾燥。溶媒を留去し、残留物を silica gel カラムクロマトグラフィーにて CHCl_3 を流出液として精製すると無色飴状物 16 g を得。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3500 (OH), 3400 (NH), 1685 (C=O), NMR(CDCl_3) ppm : 3.35 (2H, s, COCH_2Ph), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 5.00 (4H, s, $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: C, 72.84; H, 6.30; N, 2.66. Found : C, 73.10; H, 6.37; N, 2.90.

***N*-(3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxyphenethyl)-4-benzoyloxy-3-ethoxycarbonyloxyphenylacetamide (90b)**

上記アミド(90a) 15 g を Et_3N 3.6 g の存在下 benzene 300 ml に溶解し, ethyl chloroformate 4 g を室温にて攪拌下徐々に滴下する。さらに 2 hr 同温度にて攪拌を続けた後, benzene 層を水洗し Na_2SO_4 乾燥。溶媒を留去後、得られる粉末を EtOH より再結晶し(90b) 16 g を無色針状晶として得。mp 89–90°, $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1760 (C=O), 1660 (C=O), NMR(CDCl_3) ppm : 1.26 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3.36 (2H, s, COCH_2Ph), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.18 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4.99 (4H, s, $2\times\text{OCH}_2\text{Ph}$), *Anal.* Calcd. $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_8$: C, 70.10; H, 6.22; N, 2.34. Found : C, 69.79; H, 6.31; N, 1.98.

Mixture of 8-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-(91a) and 6-Benzoyloxy-7,8-dimethoxy-1-(4-benzoyloxy-3-ethoxycarbonyloxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline (91b)

上記アミド(90b) 15 g を無水 benzene 200 ml に溶解し, POCl_3 15 ml を加え防湿下, 水浴上

にて3 hr 加熱還流。冷後、反応溶液は過剰の *n*-hexane に注ぎ室温にて1 夜放置。(91a) と (91b) の塩酸塩が沈殿したが、結晶化困難なため精製することなく次の反応に付した。IR $\text{CHCl}_3\text{cm}^{-1}$ _{max} : 1760 (C=O), 1640 (C=N), 1590 (C=O)。

8-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-(92) and 6-benzoyloxy-7,8-dimethoxy-1-(4-benzoyloxy-3-hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (93)

上記(91a)と(91b)の塩酸塩の混合物13 gをMeOH 250 mlに溶解し、室温攪拌下、NaBH₄ 10 gを少量ずつ加える。反応液はさらに同温度にて30 min 攪拌を続け、10% NaOH溶液20 mlを加えて水浴上2 hr 加熱還流。冷後、溶媒を留去し水で希釈後、過剰のNH₄Clと処理してアルカリ性としCHCl₃抽出。CHCl₃層は水洗、K₂CO₃乾燥。溶媒を留去し得られる餾状物11 gをsilica gel 200 gを用いてカラムクロマトグラフィーに付す。CHCl₃-MeOH (99:1 v/v)の留分より黄色餾状物4.5 gを得。それをさらにMeOHにて処理後、得られた結晶をCHCl₃-*n*-hexaneより再結晶し(92) 1.5 gを無色針状晶として得。mp 185-187°, IR $\text{CHCl}_3\text{cm}^{-1}$ _{max} : 3500 (OH), NMR (CDCl₃) ppm: 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 4.88 (1H, d, J=11 Hz, OCH₂Ph), 5.25 (1H, d, J=11 Hz, OCH₂Ph), 4.97 (2H, s, OCH₂Ph), 6.35 (1H, s, 5-H), 6.34 (1H, q, J=2 and 7.5 Hz, 6-H), 6.52 (1H, d, J=2 Hz, 2'-H), 6.66 (1H, d, J=7.5 Hz, 5'-H), Anal. Calcd. C₃₂H₃₃NO₅ · 0.66 H₂O : C, 73.42; H, 6.39; N, 2.68. Found : C, 73.47; H, 6.18; N, 2.98.

常法に従いHCl gas 飽和Et₂O溶液にて(93)の塩酸塩を得。MeOH-Et₂Oより再結晶し無色針状晶を得。mp 192-193°, Anal. Calcd. C₃₂H₃₄ClNO₅ : C, 70.12; H, 6.25; N, 2.55. Found : C, 70.43; H, 6.05; N, 2.88.

さきのMeOH処理による母液をHCl gas 飽和Et₂O溶液にて処理し塩酸塩として精製すると(93)の塩酸塩が生成する。MeOH-Et₂Oより再結晶し無色針状晶として600 mgを得。mp 172-174°, Anal. Calcd. C₃₂H₃₄ClNO₅ : C, 70.12; H, 6.25; N, 2.55. Found : C, 69.97; H, 6.22; N, 2.66.

この塩酸塩を10% NH₄OHにて処理し淡赤色餾状物として(93)を得。IR $\text{CHCl}_3\text{cm}^{-1}$ _{max} : 3500 (OH), NMR (CDCl₃) ppm: 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 4.90 (2H, s, OCH₂Ph), 4.94 (2H, s, OCH₂Ph), 6.32 (1H, s, 5-H), 6.50-6.80 (3H, aromatic protons).

1,10-Dibenzoyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-9-hydroxy-2,3-dimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (94)

(a) pH 6.4 での反応。上記(92)の塩酸塩600 mgをMeOH 60 ml, 水50 mlの混液に溶解し、5%のNaHCO₃溶液にてpH 6.4に調整する。さらに37% HCHO 25 mlを加えpHを6.4に再調整し、

室温にて18 hr 放置。反応終了後、溶媒を留去し残液を NaHCO_3 アルカリ性とした後 CHCl_3 抽出。 CHCl_3 層は水洗、 K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去し得られる淡黄色飴状物600 mgをsilica gel 25 gを用い CHCl_3 を流出液としてカラムクロマトグラフィーにより精製すると(94) 250 mgが淡黄色飴状物として得られる。 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3500(OH), NMR(CDCl_3) ppm : 3.80(3H, s, OCH_3), 3.81(3H, s, OCH_3), 5.02(4H, s, $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 6.40(1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_{12}\text{-H}$)。さらにこれをpicrateとしてEtOHより再結晶し黄褐色針状品を得。mp 169–170°, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}$: C, 62.23; H, 4.82. Found : C, 61.97; H, 4.61.

(b) 化合物(92)の塩酸塩とホルマリンとの加熱。(92)の塩酸塩50 mgをEtOH 2 mlに溶解し、16% HCHO 3.5 mlを加え水浴上3 hr加熱還流。反応終了後、溶媒を留去し NH_4OH アルカリ性として CHCl_3 抽出。溶媒を留去し(a)と同様処理すると(94)を得。本品は(a)より得られた標品と全て一致した。

1,10-Dibenzyl-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,9-trimethoxy-8H-dibenzo [a, g] quinolizine (95)

上記protoberberine (94) 200 mgを少量のMeOHに溶解し、 CH_2N_2 (*p*-toluenesulfonyl-*N*-methyl-*N*-nitrosoamide 10 gより製す)の Et_2O 溶液を加え、2昼夜室温にて放置。過剰の CH_2N_2 および溶媒を留去後、残留物をalumina 6 gを用いbenzeneを流出液としてカラムクロマトグラフィーにて精製すると(95) 150 mgを得。常法によりMeIと処理しMeOH-Et₂Oより再結晶すると(95)のmethiodideを無色針状品として得。mp 196–200°, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{INO}_5$: C, 61.68; H, 5.59. Found : C, 61.73; H, 5.70.

(±)-Capaurimine

O,O-dibenzylcapaurimine (95) 100 mgをEtOH 20 mlに溶解し、conc. HCl 10 mlを加え、水浴上1.5 hr加熱還流。溶媒留去後、 NH_4OH アルカリ性としAcOEt抽出。AcOEt層は水洗、 K_2CO_3 乾燥。溶媒を留去し得られる褐色飴状物60 mgをsilica gel 3 gを用い CHCl_3 -MeOH(99:1 v/v)を流出液として精製すると(±)-capaurimineを得。MeOHより再結晶し無色プリズム晶30 mgを得。mp 210–212° [lit.⁵⁴⁾ 212°]。本合成品はまさに四級塩を NaBH_4 還元して得られた天然物と全て一致した。

引 用 文 献

- 1) R. Robinson: "The Structural Relations of Natural Products", Oxford Univ. Press, London and New York, p.86 (1955).
- 2) J. R. Gear, I. D. Spencer: *Canad. J. Chem.*, **41**, 783 (1963).
- 3) D. H. R. Barton: *Proc. Chem. Soc.*, 1963, 293; D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. W. Kirby: *Proc. Chem. Soc.*, 1963, 267; D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. W. Kirby: *J. Chem. Soc.*, 1965, 6379.
- 4) A. R. Battersby: *Proc. Chem. Soc.*, 1963, 189; A. R. Battersby, R. J. Francis, M. Hirst, J. Staunton: *Proc. Chem. Soc.*, 1963, 268; A. R. Battersby, R. J. Francis, E. A. Ruveda, J. Staunton: *Chem. Comm.*, 1965, 89.
- 5) T. Kametani, M. Ihara: *J. Chem. Soc. (c)*, 1967, 530.
- 6) T. Kametani, I. Noguchi, K. Saito, S. Kaneda: *J. Chem. Soc. (c)*, 1969, 2036.
- 7) E. späth, E. Kuruta: *Monatsh.*, **50**, 341 (1928).
- 8) A. R. Battersby, R. Southgate, J. Staunton, M. Hirst: *J. Chem. Soc. (c)*, 1966, 1052.
- 9) E. Späth, N. Lang: *Ber.*, **54**, 3064 (1921).
- 10) R. D. Haworth, W. H. Perkin: *J. Chem. Soc.*, 127, 1448 (1925).
- 11) T. Kametani, I. Noguchi, K. Saito: *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 869 (1969).
- 12) R. H. F. Manske: *Canad. J. Reserch*, **18B**, 80 (1940).
- 13) R. H. F. Manske: *ibid.*, **9**, 436 (1933).
- 14) R. H. F. Manske: *ibid.*, **17B**, 57 (1939).
- 15) R. H. F. Manske: *ibid.*, **20B**, 49 (1942).
- 16) H. Shimanouchi, Y. Sasada, M. Ihara, T. Kametani: *Acta Cryst.*, **B25**, 1310 (1969).
- 17) T. Kametani, K. Fukumoto, H. Yagi, H. Iida, T. Kikuchi: *J. Chem. Soc. (c)*, 1968, 1178.
- 18) M. Shamma, C. D. Jones, J. A. Weiss: *Tetrahedron*, **25**, 4347 (1969).
- 19) I. Imaseki, H. Taguchi: *J. Pharm. Soc. Japan*, **82**, 1214 (1962).
- 20) M. P. Cava, K. Nomura, S. K. Talapatra, M. J. Mitchell, R. H. Schelessinger, K. T. Buck, J. L. Beal, B. Douglas, R. F. Raffauf, J. A. Weisbach: *J. Org.*

- Chem.*, **33**, 2785 (1968).
- 21) H. Kaneko, S. Naruto: *J. Org. Chem.*, **34**, 2803 (1968).
 - 22) T. Kametani, M. Ihara: *J. Chem. Soc.*, 1971, 999; T. Kametani, M. Ihara: *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, **19**, 2256 (1971).
 - 23) R. H. F. Manske: *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 3207 (1950).
 - 24) C. Tani, N. Takao: *J. Pharm. Soc. Japan*, **82**, 594 (1962).
 - 25) F. von Bruchhausen, H. W. Bersch: *Ber.*, **63**, 2520 (1930).
 - 26) A. R. Battersby, R. J. Francis, E. A. Ruveda, J. Staunton: *Chem. Comm.*, 1965, 89.
 - 27) G. Nonaka, Y. Kodera, I. Nishioka: Abstracts of the 90th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Sapporo, 1970, **II**, 208.
 - 28) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *Chem. Comm.*, 1969, 1301; T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *J. Chem. Soc. (c)*, 1970, 1060.
 - 29) T. Kametani, M. Ihara: *J. Chem. Soc. (c)*, 1968, 899.
 - 30) T. Kametani: "The Chemistry of Isoquinoline Alkaloids" Hirokawa (Tokyo)—Elsevier (Amsterdam), 1968, p88, 129.
 - 31) W. A. W. Cummings, A. C. Davis: *J. Chem. Soc.*, 1964, 4591.
 - 32) T. Kametani, M. Koizumi, K. Fukumoto: *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, **17**, 2245 (1969); T. Kametani, K. Fukumoto, A. Kozuka, H. Yagi, M. Koizumi, *J. Chem. Soc. (c)*, 1969, 2034.
 - 33) D. H. R. Barton, T. Coken: "Festschrift Arthur Stoll" Birkhauser Basel (1957), p117; A. R. Battersby, R. Binks: *Proc. Chem. Soc.*, 1960, 360; A. R. Battersby, R. Binks, R. J. Francis, D. J. McCaldin, H. Ramuz: *J. Chem. Soc.*, 1964, 3600; A. R. Battersby, J. T. Harper: *Chem. and Ind.*, 1958, 365.
 - 34) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *Phytochemistry*, **10**, 1881 (1971).
 - 35) T. Kametani, T. Honda, M. Ihara: *Chem. Comm.*, 1970, 1253; T. Kametani, T. Honda, M. Ihara: *J. Chem. Soc. (c)*, 1971, 3318.
 - 36) S. A. Telang, C. K. Bradsher: *J. Org. Chem.*, **30**, 752 (1965).
 - 37) E. Gellert, R. Rudzats: *Austral. J. Chem.*, **25**, 2477 (1972).
 - 38) T. Kametani, H. Iida, T. Kikuchi, T. Honda, M. Ihara: *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 491 (1970).
 - 39) R. H. F. Manske, H. L. Holmes: *J. Amer. Chem. Soc.*, **67**, 95 (1945).

- 40) T. R. Govindachari, S. Rajadurai, M. Subramanian, N. Visvanathan, *J. Chem. Soc.*, 1957, 2943.
- 41) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *J. Chem. Soc. (c)*, 1970, 2342.
- 42) T. Kametani, T. Honda, M. Ihara: *J. Chem. Soc. (c)*, 1971, 2396.
- 43) R. H. F. Manske: *J. Amer. Chem. Soc.*, 69, 1800 (1947).
- 44) T. Kametani, T. Sugahara, K. Fukumoto: *J. Pharm. Soc. Japan*, 89, 610 (1969).
- 45) T. Kametani, T. Honda, M. Ihara, H. Shimanouchi, Y. Sasada: *Tetrahedron Letters*, 1972, 3729; *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1973, 1605.
- 46) N. Takao: *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 11, 1306 (1963).
- 47) S. Naruto, S. Arakawa, H. Kaneko: *Tetrahedron Letters*, 1968, 1705.
- 48) T. Kametani, M. Ihara, H. Shimanouchi, Y. Sasada: *J. Chem. Soc. (c)*, 1971, 2541.
- 49) H. Shimanouchi, Y. Sasada, K. Wakisaka, T. Kametani, M. Ihara: *Acta. Cryst.*, B26, 607 (1970).
- 50) N. Takao, K. Iwasa: Abstracts of the 94th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Sendai, 1974, II, 204.
- 51) J. M. Bijvoet: *Proc. k. ned. Akad. Wetenschap.*, 52, 313 (1949).
- 52) T. Kametani, M. Ihara, K. Fukumoto, H. Yagi: *J. Chem. Soc. (c)*, 1969, 2030.
- 53) O. Brunner, C. Heck-Bleckmann: *Monatsh.*, 82, 371 (1951).
- 54) C. Tani, I. Imanishi, J. Nishijo: *J. Pharm. Soc. Japan*, 90, 903 (1970).
- 55) G. Nonaka, M. Okabe, I. Nishioka, N. Takao: Abstracts of the 89th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Nagoya, 1969, p329.
- 56) T. Kondo, H. Kondo: *J. Pharm. Soc. Japan*, 48, 57 (1928).
- 57) T. Kametani, H. Iida, T. Kikuchi, M. Mizushima, K. Fukumoto: *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 17, 709 (1969).
- 58) B. Hegedüs: *Helv. Chim. Acta*, 46, 2604 (1963).
- 59) K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, N. Viswanathan: *Chem. Ber.*, 29, 1659 (1959).
- 60) N. L. Dutta, C. K. Bradsher: *J. Org. Chem.*, 27, 2213 (1962).
- 61) A. Brossi, F. Schenker, R. Schmidt, R. Banziger, W. Leimgruber: *Helv.*

Chim. Acta, **49**, 403 (1960).

62) H. Iida, C. Kibayashi, T. Kametani: *J. Pharm. Soc. Japan*, **88**, 937 (1968).

63) B. Jones, J. G. Watkinson: *J. Chem. Soc. (c)*, **1959**, 4064.

64) I. A. Dobrowsky: *Monatsh.*, **82**, 122 (1951).